

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2002年4月18日 (18.04.2002)

PCT

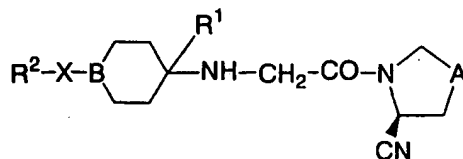
(10) 国際公開番号  
WO 02/30890 A1

- (51) 国際特許分類: C07D 207/16, 401/14, 403/12, 403/14, 471/04, 413/04, 413/12, 413/14, 401/12, 405/12, 417/12, 409/14, 417/14, A61K 31/437, 31/454, 31/506, 31/4545, 31/497, 31/501, 31/4035, 31/401, 31/4439, 31/4178, 31/4025, 31/5377, 31/496, 31/4709, 31/427, 31/422, 31/423, 31/426, 31/517, A61P 43/00, 31/0
- (21) 国際出願番号: PCT/JP01/08802
- (22) 国際出願日: 2001年10月5日 (05.10.2001)
- (23) 国際出願の言語: 日本語
- (24) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願2000-308528 2000年10月6日 (06.10.2000) JP  
特願2000-312562 2000年10月12日 (12.10.2000) JP  
特願2001-099251 2001年3月30日 (30.03.2001) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 田辺製薬株式会社 (TANABE SEIYAKU CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-8505 大阪府大阪市中央区道修町3丁目2番10号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および  
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 安田公助 (YASUDA, Kosuke) [JP/JP]; 〒369-0121 埼玉県北足立郡吹上町富士見4-14-24 Saitama (JP). 森本啓氏 (MORIMOTO, Hiroshi) [JP/JP]; 〒331-0043 埼玉県さいたま市大成町4-750-2-606 Saitama (JP). 河南
- (74) 代理人: 弁理士 津国 肇 (TSUKUNI, Hajime); 〒105-0001 東京都港区虎ノ門1丁目22番12号 SVAX TSビル Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AU, BA, BB, BG, BR, BZ, CA, CN, CO, CR, CU, CZ, DM, DZ, EC, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MA, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PH, PL, RO, SG, SI, SK, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ユーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:  
一 国際調査報告書
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: NITROGENOUS FIVE-MEMBERED RING COMPOUNDS

(54) 発明の名称: 含窒素五員環化合物

WO 02/30890 A1

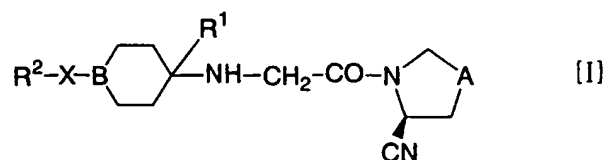


(57) Abstract: Aliphatic nitrogenous five-membered ring compounds of the general formula [I], or pharmacologically acceptable salts thereof: [I] wherein A is CH<sub>2</sub>- or S-; B is CH or N; R<sup>1</sup> is H, lower alkyl, or the like; X is a single bond, -CO-, -Alk-CO-, -COCH<sub>2</sub>-, -Alk-O-, -O-CH<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>-, -S-, -COO-, -CON(R<sup>3</sup>)-, -Alk-CON(R<sup>3</sup>)-, -CON(R<sup>3</sup>)CH<sub>2</sub>-, -NHCH<sub>2</sub>-, or the like; R<sup>3</sup> is H or lower alkyl; Alk is lower alkylene; and R<sup>2</sup> is an optionally substituted cyclic group, substituted amino, or the like, with the proviso that when X is CO-, B is N.

[続葉有]

(57) 要約:

本発明は、次式 [I] :



式中の記号は、以下の意味を有する ;

A :  $-CH_2-$  又は  $-S-$ 、

B : CH 又は N、

$R^1$  : H、低級アルキル基など、

X : 単結合手、 $-CO-$ 、 $-Alk-CO-$ 、 $-COCH_2-$ 、  
 $-Alk-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-S-$ 、  
 $-COO-$ 、 $-CON(R^3)-$ 、 $-Alk-CON(R^3)-$ 、  
 $-CON(R^3)CH_2-$ 、 $-NHCH_2-$  など、

$R^3$  : 水素原子又は低級アルキル基、

Alk : 低級アルキレン基、

$R^2$  : (1) 置換されていてもよい環式基、

(2) 置換アミノ基など、

但し、X が  $-CO-$  のとき、B は N である、

で示される脂肪族含窒素五員環化合物又はその薬理的に許容しうる塩を提供する。

## 明 細 書

## 含窒素五員環化合物

## 5 技術分野

本発明は優れたジペプチジルペプチダーゼIV (DPP IV) 阻害作用を有し、医薬として有用な新規な含窒素五員環化合物に関する。

## 背景技術

- 10 ジペプチジルペプチダーゼIV (DPP IV) は、ポリペプチド鎖のN末端からXaa-Pro又はXaa-Ala (Xaaはいかなるアミノ酸であってもよい) のジペプチドを特異的に加水分解するセリンプロテアーゼの1種である。

- DPP IV (CD26とも称される) の生体内での役割、疾患との関係について、種々の報告がある (Holstら、Diabetes、第47巻、第1663-1670頁、1998年; Augustynsら、Current Medicinal Chemistry、第6巻、第311-327頁、1999年; Meesterら、Immunol. Today、第20巻、第367-375頁、1999年; Fleicherら、Immunol. Today、第15巻、第180-184頁、1994年)。

- 20 GLP-1 (グルカゴン様ペプチド1) は、主にグルコース依存的にインスリン分泌を増幅する働きを有するペプチドホルモンであり、主として小腸下部から食後に分泌され膵臓で作用する。また、GLP-1が摂食抑制作用を有することを示唆する報告もある。DPP IVは、このGLP-1を加水分解し、不活性化するとともに、GLP-1のアンタゴニストとして作用するペプチドを生じさせる。

- 25 DPP IVの酵素活性を阻害する物質は、その阻害作用を介して内在性GLP-1の作用を高めることにより、経口グルコース負荷に対するインスリン分泌応答を高め、損なわれた耐糖能 (impaired glucose tolerance) を改善する。

このため、DPP IV阻害薬は、糖尿病 (特に2型糖尿病) 等の予防・治療に有用であると考えられている。また、損なわれた耐糖能によって誘発もしくは

は増悪されるその他の疾患（過血糖（例えば、食後の過血糖）、高インスリン血症、糖尿病合併症（例えば、腎障害、神経障害）、脂質代謝異常、肥満等）の予防・治療における効果が期待されている。

さらにGLP-1の摂食抑制作用を増強することにより改善が見込まれる疾患（過食、肥満等）の予防・治療における効果も期待される。

また、T細胞表面に存在するDPP IV（CD26）は、免疫系細胞においてはT細胞の活性化にともなって発現が誘導され、T細胞の活性化と増殖に重要な役割をはたしている。このDPP IV（CD26）を抗体や阻害物質によってブロックするとT細胞の活性化が抑制されることが知られている。また、コラーゲン代謝異常や免疫異常疾患において本酵素と病態との関連性に興味もたれている。たとえば、リウマチ患者においては末梢血T細胞のDPP IV（CD26）陽性率が上昇しており、腎炎患者尿中には高いDPP IV活性が検出されている。さらに、DPP IV（CD26）は、HIVのリンパ細胞への進入にも重要な役割を担うと考えられている。

このため、DPP IV（CD26）を阻害する物質は、自己免疫疾患（例えば、関節炎、慢性関節リウマチ）、骨粗鬆症、後天性免疫不全症候群（AIDS）、移植臓器・組織の拒絶反応などに対しても予防または治療効果が期待されている。

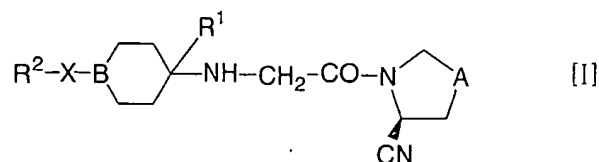
一方、DPP IV阻害作用を有する化合物として、国際公開特許WO98/19998及びWO00/34241には、DPP IV阻害作用を有する2-シアノピロリジン誘導体が記載されている。

本発明は、優れたDPP IV阻害作用を有する新規脂肪族含窒素五員環化合物を提供するものである。

課題を解決するために本発明者等は、鋭意研究の結果、DPP IV阻害作用を有する新規な含窒素五員環化合物を見出して本発明を完成した。

#### 発明の開示

すなわち、本発明は、一般式 [I] :



式中の記号は、以下の意味を有する；

A：-CH<sub>2</sub>-又は-S-

B：CH又はN、

5 R<sup>1</sup>：H、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基又は低級アルコキシ低級アルキル基、

X：単結合手、-CO-、-Alk-CO-、-COCH<sub>2</sub>-、

-Alk-O-、-O-CH<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>-、-S-

10 -COO-、-CON(R<sup>3</sup>)-、-Alk-CON(R<sup>3</sup>)-、

-CON(R<sup>3</sup>)CH<sub>2</sub>-、-Alk-CON(R<sup>3</sup>)CH<sub>2</sub>-、

-COCH<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)-、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)-又は-NHCH<sub>2</sub>-、

上記Xの各定義において右端に記載した結合手はBとの結合手を表す、

R<sup>3</sup>：水素原子又は低級アルキル基、

Alk：低級アルキレン基、

15 R<sup>2</sup>：以下の(1)、(2)および(3)から選択される基；

(1) 置換されていてもよい環式基であって該環式基部分が

(i) 単環もしくは二環式炭化水素基又は

(ii) 単環もしくは二環式複素環基である基；

(2) 置換もしくは非置換低級アルキル基から選択される同一

20 または異なる1～2個の置換基で置換されたアミノ基；及び

(3) 低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、低級アル

コキシ基、低級アルケニル基、低級アルコキシ置換低級ア

ルキル基、フェノキシ基、フェノキシ置換低級アルキル基

25 又はフェニル低級アルケニル基、

但し、Xが単結合手のときR<sup>2</sup>は上記(1)及び(2)から選択される

基であり、また、Xが-CO-のとき、BはNである、

で示される脂肪族含窒素五員環化合物又はその薬理的に許容しうる塩に関する。

発明を実施するための最良の形態

5 本発明の目的化合物 [I] には、不斉炭素に基づく光学異性体が存在しうるが、本発明はこれらの光学異性体のいずれをも含み、また、その混合物をも含むものである。また、環式基の基準平面に対する置換基の相対位置に基づく異性体（シス体またはトランス体）が存在する場合があるが、本発明はこれらの異性体のいずれをも含み、またそれらの混合物も含む。

10 本発明において、低級アルキル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニル基、低級アルコキシ基、低級アルキルアミノ基としては、炭素数1～6の直鎖状または分岐鎖状のものが挙げられ、とりわけ炭素数1～4のものが挙げられる。また、低級アルカノイル基、低級アルカノイルアミノ基としては、炭素数2～7、とりわけ炭素数2～5の直鎖状または分岐鎖状のものが挙げら  
15 れる。低級シクロアルキル基、低級シクロアルケニル基としては、炭素数3～8、とりわけ炭素数3～6のものが挙げられる。低級アルキレン基としては、炭素数1～6、とりわけ炭素数1～4の直鎖状または分岐鎖状のものが挙げられる。低級アルケニル基、低級アルケニレン基としては、炭素数2～7、とりわけ炭素数2～5のものが挙げられる。さらに、ハロゲン原子としては、フッ  
20 素、塩素、臭素又はヨウ素が挙げられる。

本発明の化合物 [I] において、R<sup>1</sup>で表される「水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基又は低級アルコキシ低級アルキル基」の具体例としては、例えば、水素原子、メチル基、ヒドロキシメチル基およびメトキシメチル基などが挙げられる。このうち、水素原子または低級アルキル基（メチ  
25 ル基など）が好ましい。

本発明の化合物 [I] において、R<sup>2</sup>で表される「置換されていてもよい環式基」の環式基部分としては、

(i) 単環もしくは二環式炭化水素基及び

(i i) 単環もしくは二環式複素環基が挙げられる。

かかる単環もしくは二環式炭化水素基としては、一部又は全部が飽和していてもよい、炭素数3～15のものが挙げられる。

単環式炭化水素基としては、炭素数3～7のものが好ましく、具体的には、フェニル基、シクロヘキシル基、シクロペンチル基、シクロブチル基、シクロ  
5 プロピル基、およびこれらの一部又は全部が飽和している環式基などが挙げられる。

二環式炭化水素基としては、炭素数9～11のものが好ましく、具体的には、インダニル基、インデニル基、ナフチル基、テトラヒドロナフチル基、およびこれらの一部又は全部が飽和している環式基などが挙げられる。

10 単環もしくは二環式複素環基としては、例えば、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～4個の異項原子を含み、その一部又は全部が飽和していてもよい、単環式もしくは二環式の複素環基が挙げられる。

単環式複素環基としては、例えば、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～2個の異項原子を含む複素環基であって、飽和又は不飽和の5～7  
15 員環からなる複素環基が挙げられ、具体的には、ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリジニル基、オキサニル基、チオラニル基、ピロリニル基、イミダゾリニル基、ピラゾリニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、フリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、  
20 チエニル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、チアジアゾリル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピラニル基、テトラヒドロピリジル基、ジヒドロピリダジニル基、パーヒドロアゼビニル基、パーヒドロチアゼビニル基、

25 およびこれらの一部又は全部が飽和している環式基などが挙げられる。

二環式複素環基としては、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～3個の異項原子を含む複素環基であって、飽和又は不飽和の5～7員環が2個縮合してなる複素環基が挙げられ、具体的には、

インドリニル基、イソインドリニル基、インドリル基、インダゾリル基、イソ

インドリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンソキサゾリル基、ベンゾジオキサリル基、ベンゾチエニル基、ベンゾフリル基、チエノピリジル基、チアゾロピリジル基、ピロロピリジル基、ジヒドロピロロピリジル基、キノリル基、イソキノリル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、フタラジニル基、シンノリニル基、クロマニル基、イソクロマニル基、ナフチリジニル基、

およびこれらの一部又は全部が飽和している環式基などが挙げられる。

これら環式基（単環もしくは二環式炭化水素基または単環もしくは二環式複素環基）のうち、

- 10 「(i) 炭素数 3～7 の単環式炭化水素基、  
(i i) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる 1～2 個の異項原子を含む単環式複素環基（好ましくは単環式 5～6 員脂肪族複素環基）、または  
(i i i) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる 1～3 個の異項原子を含み、5～7 員環が 2 個縮合してなる二環式複素環基」が好ましく、
- 15 かかる基の具体例としては、  
「フェニル基、シクロヘキシル基、シクロペンチル基、シクロブチル基、シクロプロピル基、ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリジニル基、オキサニル基、チオラニル基、ピロリニル基、イミダゾリニル基、ピラゾリニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、テトラ
- 20 ソリル基、フリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、チエニル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、チアジアゾリル基、ペリジル基、ペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピラニル基、テトラヒドロピリジル基、ジヒドロピリダジニル基、パーヒドロアゼピニル基、パー
- 25 ヒドロチアゼピニル基、インドリニル基、イソインドリニル基、インドリル基、インダゾリル基、イソインドリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンソキサゾリル基、ベンゾジオキサリル基、ベンゾチエニル基、ベンゾフリル基、チエノピリジル基、チアゾロピリジル基、ピロロピリジル基、ジヒドロピロロピリジル基、キノリル基、イソキノリル基、キノキサリニル基、



キナゾリニル基、フタラジニル基、シンノリニル基、クロマニル基、イソクロマニル基、ナフチリジニル基、

およびこれらの一部又は全部が飽和している環式基」が挙げられる。

- このうち、「(i) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～2個の  
5 異項原子を含む単環式複素環基（好ましくは単環式5～6員脂肪族複素環基）、  
または

(ii) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～3個の異項原子を含み、5～7員環が2個縮合してなる二環式複素環基」がより好ましい。

このうち、より好ましい具体例としては、

- 10 「フェニル基、シクロヘキシル基、シクロプロピル基、  
ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリジニル基、ピロリル基、イミ  
ダゾリル基、ピラゾリル基、フリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、  
チエニル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、ピペリジル基、ピペラジニル  
基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピ  
15 ラジニル基、ピリダジニル基、  
イソインドリニル基、インドリニル基、チアゾロピリジル基、ピロロピリジル  
基、ジヒドロピロロピリジル基、ベンゾキサゾリル基、キノリル基、イソキノ  
リル基、キナゾリニル基、イソインドリル基、インドリル基、

およびこれらの一部又は全部が飽和している環式基」が挙げられる。

- 20 さらに好ましい具体例としては、

「ピペリジル基（1-ピペリジル基等）、ピペラジニル基（1-ピペラジニル  
基等）、モルホリニル基（4-モルホリニル基等）、インドリニル基（1-イン  
ドリニル基等）、イソインドリニル基（2-イソインドリニル基等）及びチア  
ゾロピリジル基（チアゾロ〔5, 4-b〕ピリジン-2-イル基等）等」が挙  
25 げられる。

また、このうちとりわけ好ましい具体例としては、

「1-ピペリジル基、1-ピペラジニル基、4-モルホリニル基、1-インド  
リニル基、2-イソインドリニル基及びチアゾロ〔5, 4-b〕ピリジン-2  
-イル基等」が挙げられる。

R<sup>2</sup>で表される「置換されていてもよい環式基（単環もしくは二環式炭化水素基または単環もしくは二環式複素環基）」は、非置換のものであってもよいが、同一又は異なる1～3個の置換基を有していてもよい。

- 該環式基における置換基は特に限定されないが、具体的には、例えば、下記
- 5 「A群置換基」から選択される置換基が挙げられ、そのうち「A'群置換基」がとりわけ好ましい。

本発明の目的化合物〔I〕において、R<sup>2</sup>で表される

- 「置換又は非置換低級アルキル基から選択される1～2個の置換基で置換されたアミノ基」における置換基は特に限定されないが、より具体的には、例えば
- 10 「シアノ基、低級アルコキシ基（メトキシ基等）、単環式アリール基（フェニル基等）、含窒素単環式6員芳香族複素環基（ピリジル基等）等」から選択される基で置換された低級アルキル基などが挙げられる。

----A群置換基：-----

A群置換基としては、以下のものが挙げられる：

- 15 ハロゲン原子（C l、F、B r等）、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、オキシ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコシカルボニルアミノ基、低級シクロアルカノイル基、ハロ低級アルキル基、ハロ低級アルキルカルボニル基、含窒素単環式5～6員脂肪族複素環基置換カルボニル基、含窒素単環式6員芳香族複素環基、
- 20 単環式アリール基、単環式アリール基置換アリール低級アルキルカルボニルアミノ基、低級アルキルチオ基およびアミノスルホニル基等。

（「含窒素単環式5～6員脂肪族複素環基置換カルボニル基」における「含窒素単環式5～6員脂肪族複素環基」としては、具体的には、「ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基等」が挙げられる。

- 25 また「含窒素単環式6員芳香族複素環基」としては、具体的には、「ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピラニル基等」が挙げられる。

「単環式アリール基」、「単環式アリール基置換アリール低級アルキルカルボニ

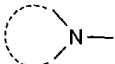
ルアミノ基」、における「単環式アリール基」部分としては、具体的にはフェニル基等が挙げられる。）

---A' 群置換基（とりわけ好ましいA群置換基）：-----

より好ましいA群置換基として、以下のものが挙げられる：

- 5 オキソ基、低級アルカノイル基、低級シクロアルカノイル基、低級アルコシカルボニル基および含窒素単環式5～6員脂肪族複素環基置換カルボニル基（ピロリジニル基、ピペリジニル基等）。

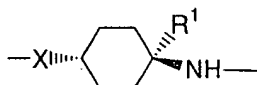
本発明の目的化合物〔I〕のうちBがCHである化合物において、Xが単結合手のときのR<sup>2</sup>としては、式：

- 10  で表される（1）置換されていてもよい単環もしくは二環式含窒素複素環基、又は（2）置換又は非置換低級アルキル基から選択される1～2個の置換基で置換されたアミノ基が好適な例として挙げられる。

本発明の目的化合物〔I〕のうちBがCHである化合物において、

〔I〕の構造中のシクロヘキシル環を基準平面とする2種類のシーストランス

- 15 異性体のうち、トランス型の異性体化合物は、より高いDPP IV阻害活性を得られる点でより好ましい。すなわち、本発明の目的化合物〔I〕のうちBがCHである化合物においては、下記部分構造：



を有する化合物又はその薬理的に許容しうる塩が好ましい。

- 20 本発明の化合物の一つの化合物群として、化合物〔I〕のうち、  
Xが、単結合手、-Alk-CO-、-COCH<sub>2</sub>-、  
-Alk-O-、-O-CH<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>-、-S-、-COO-、  
-CON(R<sup>3</sup>)-、-Alk-CON(R<sup>3</sup>)-、  
-CON(R<sup>3</sup>)CH<sub>2</sub>-、-Alk-CON(R<sup>3</sup>)CH<sub>2</sub>-、  
25 -COCH<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)-、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)-又は-NHCH<sub>2</sub>-であり、

$R^2$ が(1)置換されていてもよい環式基であって該環式基部分が

(i) 単環もしくは二環式炭化水素基 又は

(i i) 単環もしくは二環式複素環基 である基； または

(2) 置換もしくは非置換低級アルキル基から選択される

5 同一又は異なる1～2個の置換基で置換されたアミノ基である化合物群が挙げられる。(化合物群1、化合物I-e)

また、別の化合物群として、化合物[I]又は前記化合物群1のうち、 $R^2$ が、

10 (1) A群置換基から選択される同一又は異なる1～3個の置換基を有していてもよい環式基であって該環式基部分が(i) 単環もしくは二環式炭化水素基 又は

(i i) 単環もしくは二環式複素環基である基；

(2) 「シアノ基、低級アルコキシ基、フェニル基および含窒素単環式6員芳香族複素環基から選択される基で置換されていてもよい低級アルキル基」から  
15 選択される

同一又は異なる1～2個の置換基で置換されたアミノ基；及び

(3) 低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルケニル基、低級アルコキシ置換低級アルキル基、フェノキシ基、フェノキシ置換低級アルキル基又はフェニル低級アルケニル基；

20 から選択される基である化合物群が挙げられる。(化合物群2)

また、別の化合物群として、化合物[I]あるいは前記化合物群1又は2のうち、

$R^2$ が、置換されていてもよい環式基であって該環式基部分が、

(i) 炭素数3～7の単環式炭化水素基、

25 (i i) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～2個の異項原子を含む単環式複素環基、および

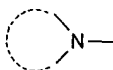
(i i i) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～3個の異項原子を含み、5～7員環が2個縮合してなる二環式複素環基。

から選択される基である化合物群が挙げられる。(化合物群3)

また、より好ましい別の化合物群として、化合物〔I〕あるいは前記化合物群 1、2 又は 3 のうち、

- 5  $R^2$  が  $A'$  群置換基から選択される同一又は異なる 1～3 個の置換基を有していてもよい環式基であって該環式基が、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、インドリニル基、イソインドリニル基及びチアゾロピリジル基から選択される基である化合物群が挙げられる。(化合物群 4)

また、別の好ましい化合物群として、化合物〔I〕あるいは前記化合物群 1、2、3 又は 4 のうち、B が CH であり、X が単結合手であり、 $R^2$  が式

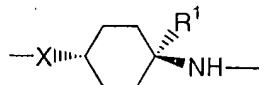


- 10 で表される (1) 置換されていてもよい単環もしくは二環式含窒素複素環基、又は (2) 置換又は非置換低級アルキル基から選択される 1～2 個の置換基で置換されたアミノ基である化合物群が挙げられる。(化合物群 5)

また、化合物〔I〕あるいは前記化合物群 1、2、3、4 又は 5 のうち、より好ましい化合物群として；

- B が CH であり、X が単結合手であり、A が  $-CH_2-$  である化合物群；  
 15 B が CH であり、X が単結合手であり、A が  $-CH_2-$  であり、 $R^1$  が水素原子又は低級アルキル基である化合物群；  
 B が CH であり、X が単結合手であり、A が  $-S-$  である化合物群；  
 B が CH であり、X が単結合手であり、A が  $-S-$  であり、 $R^1$  が水素原子又は低級アルキル基である化合物群；  
 20 などが挙げられる。

さらにまた、前記の各化合物群において、より好ましい化合物群として、B が CH であり、下記部分構造：



を有する化合物の群が挙げられる。

- 25 また、好ましい具体的な化合物として、以下のような化合物が挙げられる。  
 (S) - 2 - シアノ - 1 - [ 1 - 4 - (4 - アセチル - 1 - ピペラジニル)

ー1ーメチルーrー1ーシクロヘキシルアミノ〕アセチルピロリジン；

(S)ー2ーシアノー1ー〔トランスー4ー(1, 3ージオキソー2ーイソ  
インドリニル)シクロヘキシルアミノ〕アセチルピロリジン；

(S)ー2ーシアノー1ー(トランスー4ーモルホリノシクロヘキシルアミ  
5 ノ)アセチルピロリジン；および

(S)ー2ーシアノー1ー〔トランスー4ー(チアゾロ〔5, 4ーb〕ピリ  
ジンー2ーイル)シクロヘキシルアミノ〕アセチルピロリジン等。

本発明の目的化合物〔I〕又はその薬理的に許容しうる塩は、DPP IVの  
酵素活性に対して優れた阻害作用を有する。特に、ヒトDPP IVに対して優  
10 れた阻害作用を有する。また、種々のセリンプロテアーゼ(例えば、プラスミ  
ン、トロンビン、プロリルエンドペプチダーゼ、トリプシン、ジベプチジルペ  
プチダーゼIIなど)の中でDPP IV(すなわち、IV型のジベプチジルペ  
プチダーゼ)に対して高い選択性を示す。

また、本発明の目的化合物〔I〕又はその薬理的に許容しうる塩は、そのD  
15 PP IV阻害作用を介して、経口グルコース負荷に対するインスリン分泌応答  
を改善する。

従って、本発明の目的化合物〔I〕又はその薬理的に許容しうる塩は、DP  
PP IVに関連する疾患(DPP IVにより介在される疾患)、すなわち、DP  
PP IVの酵素活性を阻害することにより病態の改善が見込まれる疾患の予防又  
20 は治療薬として有用である。

かかる疾患としては、例えば、糖尿病(例えば、1型糖尿病、2型糖尿病等)、  
過血糖(例えば、食後の過血糖等)、高インスリン血症、糖尿病合併症(例  
25 えば、腎障害、神経障害等)、肥満、過食、脂質代謝異常(例えば、高トリグリ  
セリド血症等の高脂血症等)、自己免疫疾患(例えば、関節炎、慢性関節リウ  
マチ等)、骨粗鬆症、後天性免疫不全症候群(AIDS)、移植臓器・組織の拒  
絶反応等が挙げられる。

本発明の目的化合物〔I〕又はその薬理的に許容しうる塩は、とりわけ、糖尿  
病(特に2型糖尿病)の予防又は治療薬として有用である。

また本発明の化合物は、毒性も低く、医薬化合物として使用する場合、高い

安全性を有する。また、薬物動態的にも優れた特性〔バイオアベイラビリティ、インビトロの代謝安定性（ヒト肝臓ホモジネート中での安定性）、P 4 5 0 阻害作用、蛋白質との結合性など）を示す。

本発明の化合物のD P P I V阻害作用およびそれに基づく薬効（抗血糖効果、  
5 グルコース負荷に対するインスリン分泌応答改善効果など）は、既知方法もしくはそれらと同等の方法（WO 9 8 / 1 9 9 9 8 ; WO 0 0 / 3 4 2 4 1 ; Holst  
ら、Diabetes、第 47 巻、第 1663-1670 頁、1998 年；Augustyns ら、Current Medicinal  
Chemistry、第 6 巻、第 311-327 頁、1999 年；Meester ら、Immunol. Today、  
第 20 巻、第 367-375 頁、1999 年；Fleicher ら、Immunol. Today、第 15 巻、  
10 第 180-184 頁、1994 年）により確認できる。

本発明の目的化合物〔I〕は、遊離の形でも、薬理的に許容し得る塩の形で  
も医薬用途に使用することができる。化合物〔I〕の薬理的に許容しうる塩と  
しては、例えば塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩又は臭化水素酸塩の如き無機酸塩、  
酢酸塩、フマル酸塩、シュウ酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼ  
15 ンスルホン酸塩、トシル酸塩又はマレイン酸塩の如き有機酸塩等が挙げられる。  
また、カルボキシル基等の置換基を有する場合には塩基との塩（例えばナトリ  
ウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩又はカルシウム塩の如きアルカリ土類  
金属塩）が挙げられる。

本発明の目的化合物〔I〕又はその塩は、その分子内塩や付加物、それらの  
20 溶媒和物或いは水和物等をいずれも含むものである。

本発明の目的化合物〔I〕又はその薬理的に許容しうる塩は経口的にも非経  
口的にも投与することができ、錠剤、顆粒剤、カプセル剤、散剤、注射剤、吸  
入剤等の慣用の医薬製剤として用いることができる。例えば、本発明の化合物  
を、一般的な医薬において許容される結合剤、崩壊剤、増量剤、充填剤、滑沢  
25 剤などの賦活剤あるいは希釈剤とともに用い、通常の方法により、製剤化して  
用いることができる。

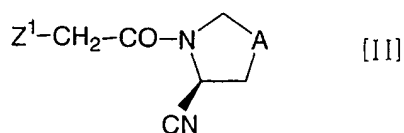
本発明の目的化合物〔I〕又はその薬理的に許容し得る塩の投与量は、投与  
方法、患者の年齢、体重、状態によっても異なるが、通常、1 日当り約 0. 0  
1 ~ 3 0 0 m g / k g、とりわけ約 0. 1 ~ 3 0 m g / k g 程度とするのが好

ましい。

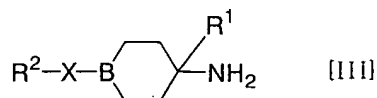
本発明によれば、目的化合物 [I] は、下記 (A 法) ~ (D 法) により製造することができるが、これらに限定されるものではない。

(A 法)

- 5 本発明の目的化合物 [I] は、一般式 [II] :



式中、Z<sup>1</sup>は反応性残基を表し、Aは前記と同一意味を有する、  
で示される化合物と一般式 [III] :



- 10 式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、B及びXは前記と同一意味を有する、  
で示される化合物又はその塩とを反応させ、所望により生成物を薬理的に許容  
しうる塩とすることにより製造することができる。

化合物 [III] の塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩等の無機酸又はアル  
カリ金属塩、アルカリ土類金属塩等の無機塩基との塩が使用できる。

- 15 Z<sup>1</sup>の反応性残基としては、ハロゲン原子、低級アルキルスルホニルオキシ  
基、アリールスルホニルオキシ基等の慣用の反応性残基を好適に用いることが  
できるが、とりわけハロゲン原子が好ましい。

化合物 [II] と化合物 [III] 又はその塩との反応は、脱酸剤の存在下  
又は非存在下、適当な溶媒中又は無溶媒で実施することができる。

- 20 溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、アセ  
トニトリル、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、プロピルア  
ルコール、アセトン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラ  
ヒドロフラン、エーテル、ジオキサン、酢酸エチル、トルエン、塩化メチレン、  
ジクロロエタン、クロロホルム又はこれらの混合溶媒を適宜用いることができ



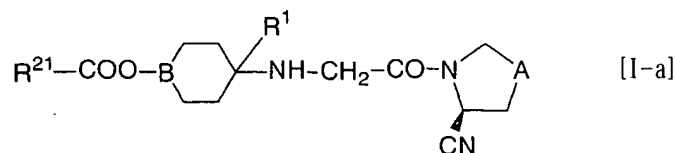
る。

本反応は、0～120℃、とりわけ室温～80℃で好適に進行する。

脱酸剤としては、無機塩基（例えば、水素化ナトリウムなどの水素化アルカリ金属、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの炭酸アルカリ金属、ナトリウム  
5 メトキシドなどのアルカリ金属アルコキシド、ナトリウムなどのアルカリ金属、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ金属等）又は有機塩基（例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等）を好適に用いることができる。

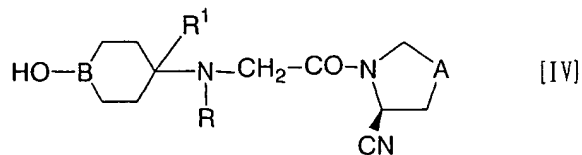
10 (B法)

また、化合物 [I] のうち、R<sup>2</sup>が置換されていてもよい単環もしくは二環式含窒素複素環基であり、Xが-COO-である、一般式 [I-a]：



15 式中、R<sup>21</sup>は置換されていてもよい単環もしくは二環式含窒素複素環基を表し、R<sup>1</sup>、A及びBは前記と同一意味を有する、

で示される化合物は、一般式 [I V]：



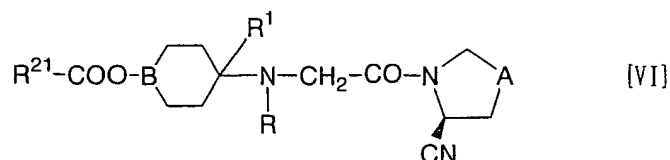
式中、Rはアミノ基の保護基を表し、R<sup>1</sup>、A及びBは前記と同一意味を有する、

20 で示される化合物又はその塩を、ホスゲン類またはその等価体と反応させた後、さらに一般式 [V]



式中、R<sup>21</sup>は前記と同一意味を有する、

で示される化合物と反応させて、一般式 [V I]



式中、R、R<sup>1</sup>、R<sup>21</sup>、A及びBは前記と同一意味を有する、

で示される化合物又はその塩を得、さらに生成物のアミノ基保護基(R)を除

5 去して製造することができる。

化合物 [I V] をホスゲン類またはその等価体と反応させた後、さらに化合物 [V] で示される化合物との反応は、ホスゲン類又はその等価体と脱酸剤の存在下、適当な溶媒中又は無溶媒で実施することができる。

「ホスゲン類又はその等価体」としてはトリホスゲン、ジホスゲン、カルボ  
10 ニルジイミダゾール、4-ニトロフェニルクロロホルメート等を好適に用いることができる。

脱酸剤としては、無機塩基（例えば、水素化ナトリウムなどの水素化アルカリ金属、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの炭酸アルカリ金属、ナトリウムアミド、リチウムアミドなどのアルカリ金属アミド、ナトリウムメトキシドな  
15 どのアルカリ金属アルコキシド、ナトリウムなどのアルカリ金属、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ金属、等）又は有機塩基（例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等）を好適に用いることができる。

20 溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば塩化メチレン、ジクロロエタン、クロロホルム、エーテル、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、トルエン又はこれらの混合溶媒を適宜用いることができる。本反応は、-78~110℃、とりわけ0℃から室温で好適に進行する。

引き続き行われる化合物 [V I] のアミノ基保護基(R)の除去は、常法  
25 により実施できるが、例えば、適当な溶媒中又は無溶媒で酸処理、塩基処理又

は接触還元により実施することができる。

酸としては、塩酸、硫酸などの無機酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸を好適に用いることができる。

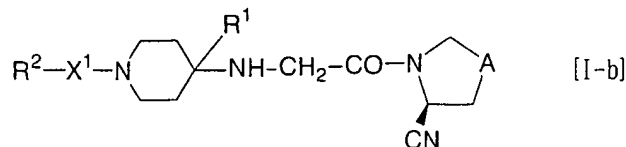
塩基としては、無機塩基（例えば、水素化ナトリウムなどの水素化アルカリ金属、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの炭酸アルカリ金属、ナトリウムアミド、リチウムアミドなどのアルカリ金属アミド、ナトリウムメトキシドなどのアルカリ金属アルコキシド、ナトリウムなどのアルカリ金属、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ金属等）又は有機塩基（例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、モルホリン、N-メチルモルホリン、ピリジン、ピペリジン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等）等を好適に用いることができる。

接触還元反応は、水素雰囲気下中で、パラジウム炭素、水酸化パラジウム炭素、酸化白金、ラネーニッケル等を好適に用いることにより実施できる。

溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えばメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、プロピルアルコール、ジオキサン、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、エーテル、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、トルエン又はこれらの混合溶媒を適宜用いることができる。本反応は、 $-78 \sim 80^{\circ}\text{C}$ 、とりわけ $0^{\circ}\text{C}$ ～室温で好適に進行する。

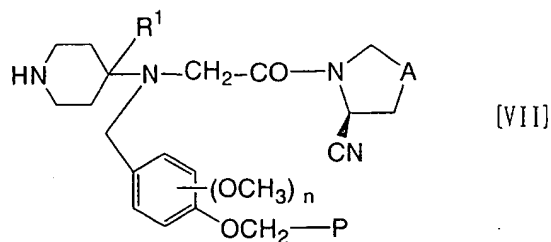
(C法)

化合物 [I] のうち、BがNであり、Xが $-\text{CO}-$ 、 $-\text{Alk}-\text{CO}-$ 又は $-\text{SO}_2-$ である一般式 [I-b] :



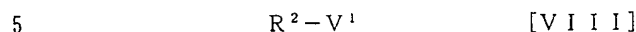
式中、 $\text{X}^1$ は $-\text{CO}-$ 、 $-\text{Alk}-\text{CO}-$ 又は $-\text{SO}_2-$ を表し、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 及びAは前記と同一意味を有する、

で示される化合物は、一般式 [VII] :



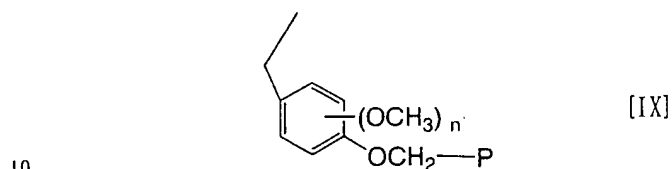
式中、 $n$ は0、1、2又は3であり、 $P$ は樹脂残基を表し、 $R^1$ 及び $A$ は前記と同一意味を有する、

で示される化合物と、一般式 [VIII]



式中、 $V^1$ は $-COOH$ 、 $-Alk-COOH$ 又はクロロスルホニル基を表し、 $R^2$ は前記と同一意味を有する、

で示される化合物又はその塩とを反応させ、次いで反応生成物から一般式 [IX] :

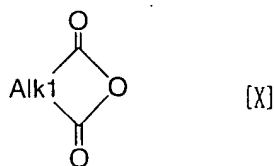


式中、 $P$ 及び $n$ は前記と同一意味を有する、

で示されるリンカー及び樹脂残基部分を除去することにより、製造できる。

あるいはまた、化合物 [I-b] において、 $X^1$ が $-CO-$ であり、 $R^2$ がカルボキシ低級アルキレン基である化合物は、一般式 [VIII] 又はその塩に

15 代えて、一般式 [X] :

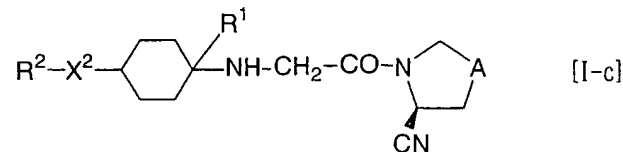


但し、 $Alk1$ は低級アルキレン基を表す、

で示される化合物を用いて化合物〔VII〕との反応を行い、次いで反応生成物から、一般式〔IX〕で示されるリンカー及び樹脂残基部分を除去することにより製造できる。

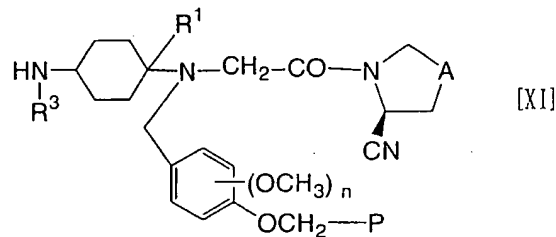
(D法)

- 5 また、化合物〔I〕のうち、BがCHであり、Xが $-\text{CON}(\text{R}^3)-$ 、 $-\text{Alk}-\text{CON}(\text{R}^3)-$ 又は $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)-$ である一般式〔I-c〕:



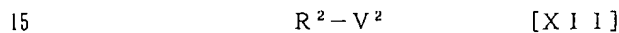
式中、 $\text{X}^2$ は $-\text{CON}(\text{R}^3)-$ 、 $-\text{Alk}-\text{CON}(\text{R}^3)-$ 又は $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)-$ を表し、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 及びAは前記と同一意味を有する、

で示される化合物は、一般式〔XI〕:



式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^3$ 、A、P及びnは前記と同一意味を有する、

で示される化合物と、一般式〔XII〕:



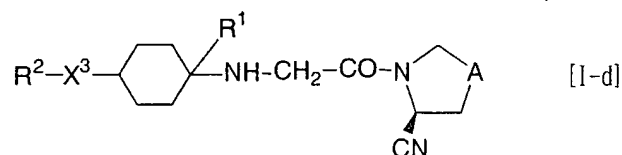
式中、 $\text{V}^2$ は、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{Alk}-\text{COOH}$ 又はクロロスルホン基を表し、 $\text{R}^2$ は前記と同一意味を有する、

で示される化合物又はその塩を反応させ、次いで反応生成物から上記一般式〔IX〕で示されるリンカー及び樹脂残基部分を除去することにより、製造することができる。

あるいは、化合物〔I-c〕において $\text{X}^2$ が $-\text{CON}(\text{R}^3)-$ であり、 $\text{R}^2$

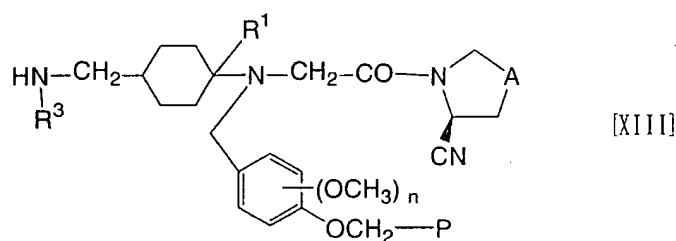
がカルボキシ低級アルキル基である化合物は、化合物 [X I I] 又はその塩に代えて化合物 [X] を用いて化合物 [X I] との反応を行い、次いで反応生成物から、一般式 [I X] で示されるリンカー及び樹脂残基部分を除去することにより製造できる。

- 5 また、化合物 [I] のうち、BがCHであり、Xが $-\text{CON}(\text{R}^3)\text{CH}_2-$ 又は $-\text{Alk}-\text{CON}(\text{R}^3)\text{CH}_2-$ である一般式 [I-d] :



式中、 $\text{X}^3$ は $-\text{CON}(\text{R}^3)\text{CH}_2-$ 又は $-\text{Alk}-\text{CON}(\text{R}^3)\text{CH}_2-$ を表し、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 及びAは前記と同一意味を有する、

- 10 で示される化合物は、一般式 [X I I I] :



式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^3$ 、A、P及びnは前記と同一意味を有する、

で示される化合物と、前記一般式 [X I I] で示される化合物又はその塩を反応させ、次いで反応生成物から前記一般式 [I X] で示されるリンカー及び樹脂

- 15 脂残基部分を除去することにより、製造することができる。

あるいは、化合物 [I-d] において $\text{X}^2$ が $-\text{CON}(\text{R}^3)\text{CH}_2-$ であり、 $\text{R}^2$ がカルボキシ低級アルキル基である化合物は、化合物 [X I I] 又はその塩に代えて化合物 [X] を用いて化合物 [X I I I] との反応を行い、次いで

- 20 反応生成物から、一般式 [I X] で示されるリンカー及び樹脂残基部分を除去

(C法およびD法における反応)

C法における反応（化合物[V I I]と、化合物[V I I I]又はその塩（又は化合物[X]）との反応；およびD法における反応（化合物[X I]又は[X I I I]と、化合物[X I I]又はそれらの塩（又は化合物[X]との反応）は、必要に応じ縮合剤及び／又は脱酸剤の存在下、適当な溶媒中又は無溶媒で行い、更にリンカー及び樹脂残基部分を常法により除去し、必要に応じ、例えば抽出、分配、再沈殿、結晶化、再結晶、各種クロマトグラフィー、高速クロマトグラフィー等によって精製することにより実施できる。

リンカーとしては、一般式[I X]で示されるものから樹脂残基(P)部分を除いた基が挙げられる。

Pで示される樹脂残基としては、通常の固相合成で用いられる樹脂が使用でき、例えば、メリフィールドレジン（4-クロロメチルポリスチレンレジンなど）、ワングレジン（4-ベンジロキシベンジルアルコールレジンなど）、ヒドロキシメチルポリスチレンレジン（4-ヒドロキシメチルポリスチレンレジンなど）などの樹脂残基が挙げられる。樹脂の種類は、反応に悪影響を及ぼさないものであればよく、目的化合物の種類に応じて、適宜選択することができるが、一般的には、粒子径は70～200 μmであることが好ましく、ローディング容量は、0.1～2 mmol/gであることが好ましい。

縮合剤としては、O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート、DCC（ジシクロヘキシルカルボジイミド）、EDC（1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド）、クロロギ酸エステル類（例えば、クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル）、カルボニルジイミダゾール等を好適に用いることができる。また反応を促進させるために、塩基（炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデセ-7-エン等）や、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、1-ヒドロキシスクシンイミドなどの添加剤を上記縮合剤に添加することもできる。

脱酸剤としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ金属、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどの炭酸水素アルカリ金属、

炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの炭酸アルカリ金属、有機塩基（トリエチルアミン、ピリジン等）等を好適に用いることができる。

引き続き行われるリンカー及び樹脂残基部分の除去は、適当な溶媒中又は無溶媒で、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸、フッ化水素、臭化水素、塩化水素など又はこれらの混合物で処理することにより好適に実施できる。

反応における溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば塩化メチレン、N-メチルモルホリン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジメチルアセトアミド又はこれらの混合溶媒を適宜用いることができる。

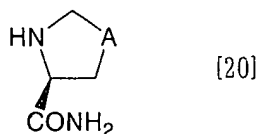
C法における反応は、0～120℃、とりわけ20～50℃で好適に進行する。また、D法における反応は、0～50℃、とりわけ0～30℃で好適に進行する。

引き続き行われるリンカー及び樹脂残基部分の除去反応における溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば塩化メチレン、酢酸、トリフルオロ酢酸又はこれらの混合溶媒を適宜用いることができる。本反応は、0～50℃、とりわけ0～30℃で好適に進行する。

（A法の原料化合物）

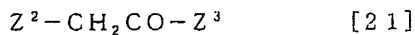
本発明の原料化合物〔I I〕は、例えば、国際公開特許WO98/19998、WO00/34241、後記参考例（参考例1または2）等に記載の方法に準じて製造することができる。

例えば、化合物〔I I〕は、一般式〔20〕



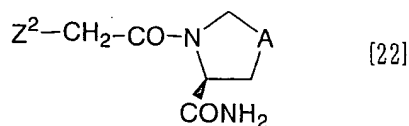
式中、Aは前記と同一意味を有する。

で示される化合物と、一般式〔21〕





式中、 $Z^2$ 及び $Z^3$ は同一又は異なる反応性残基を表す、  
 で示される化合物とを脱酸剤（例えば、トリエチルアミン等）の存在下、反応  
 させ、一般式〔22〕

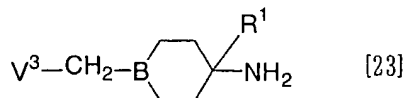


5 式中、 $Z^2$ 及びAは前記と同一意味を有する、  
 で示される化合物を得、さらに生成物を常法により脱水剤（例えば、オキシ塩  
 化リン、トリフルオロ酢酸無水物等）で処理することにより、得ることができ  
 る。

$Z^2$ 又は $Z^3$ の反応性残基としては、前記 $Z^1$ と同様な慣用の反応性残基を好  
 10 適に用いることができる。

原料化合物〔I I I〕は、具体的には、例えば、後記参考例（参考例7～1  
 0）に記載の方法と同様にして製造することができる。

例えば、Xが $-O-CH_2-$ 又は $-NHCH_2-$ である化合物〔I I I〕は、  
 一般式〔23〕：



15 式中、 $V^3$ はヒドロキシ基またはアミノ基を表し、 $R^1$ 及びBは前記と  
 同一意味を有する、

で示される化合物、そのアミノ基保護体又はそれらの塩と、一般式〔24〕：



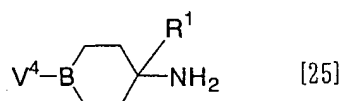
20 式中、 $Z^4$ は反応性残基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する、  
 で示される化合物とを、脱酸剤（例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエ  
 チルアミンなどの有機塩基、水素化ナトリウム、炭酸カリウムなどの無機塩基  
 等）の存在下又は非存在下に反応させ、必要に応じ、アミノ基の保護基を常法  
 により脱保護することにより製造することができる。

25 アミノ基の保護基としては、前記Rと同様な慣用の保護基をいずれも好適に

用いることができる。

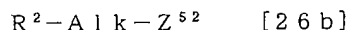
$Z^4$ の反応性残基としては、前記 $Z^1$ と同様な慣用の反応性残基を好適に用いることができる。

また、 $X$ が $-Alk-O-$ または $-S-$ である化合物 [111] は、一般式  
5 [25] :



式中、 $V^4$ はヒドロキシ基又はメルカプト基を表し、 $R^1$ 及び $B$ は前記  
と同一意味を有する、

で示される化合物、そのアミノ基保護体又はそれらの塩と、一般式 [26 a]  
10 又は一般式 [26 b] :

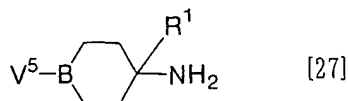


式中、 $Z^{51}$ 及び $Z^{52}$ は、反応性残基を表し、 $R^2$ 及び $Alk$ は前記と同  
一意味を有する、

15 で示される化合物とを、脱酸剤（例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエ  
チルアミンなどの有機塩基、水素化ナトリウム、炭酸カリウムなどの無機塩基  
等）の存在下又は非存在下に反応させ、必要に応じ、アミノ基の保護基を常法  
により脱保護することにより製造することができる。アミノ基の保護基として  
は、前記 $R$ と同様な慣用の保護基をいずれも好適に用いることができる。

20  $Z^{51}$ 及び $Z^{52}$ の反応性残基としては、前記 $Z^1$ と同様な慣用の反応性残基を  
好適に用いることができる。

また、 $X$ が $-COCH_2N(R^3)-$ 又は $-SO_2N(R^3)-$ である化合物  
[111] は、一般式 [27] :

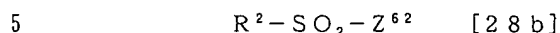
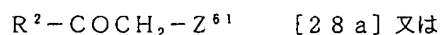


25 式中、 $V^5$ は $-N(R^3)H$ を表し、 $R^1$ 、 $R^3$ 及び $B$ は前記と同一意味

を有する、

で示される化合物、そのアミノ基保護体又はそれらの塩と、一般式 [28 a]

又は一般式 [28 b] :



式中、 $Z^{61}$  及び  $Z^{62}$  は、反応性残基を表し、 $R^2$  は前記と同一意味を有する、

で示される化合物とを、脱酸剤（例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基、水素化ナトリウム、炭酸カリウムなどの無機塩基等）の存在下又は非存在下に反応させ、必要に応じ、アミノ基の保護基を常法により脱保護することにより製造することができる。アミノ基の保護基としては、前記  $R$  と同様な慣用の保護基をいずれも好適に用いることができる。

$Z^{61}$  及び  $Z^{62}$  の反応性残基としては、前記  $Z^1$  と同様な慣用の反応性残基を好適に用いることができる。

また、 $X$  が  $-CON(R^3)-$ 、 $-Alk-CON(R^3)-$  又は  $-SO_2N(R^3)-$  である化合物 [111] は、前記一般式 [27] で示される化合物、そのアミノ基保護体又はそれらの塩と、一般式 [29] :

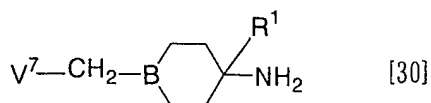


但し、 $V^6$  は  $-COOH$ 、 $-Alk-COOH$  又は  $-SO_3H$  を表し、

$R^2$  は前記と同一意味を有する、

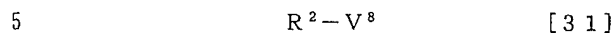
で示される化合物又はその塩とを、縮合剤（1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド等）の存在下に反応させ、必要に応じ、アミノ基の保護基を常法により脱保護することにより製造することができる。アミノ基の保護基としては、前記  $R$  と同様な慣用の保護基をいずれも好適に用いることができる。

また、 $X$  が  $-CON(R^3)CH_2-$  又は  $-Alk-CON(R^3)CH_2-$  である化合物 [111] は、一般式 [30] :



但し、 $V^7$ は $-N(R^3)H$ を表し、 $R^1$ 、 $R^3$ 及び $B$ は前記と同一意味を有する、

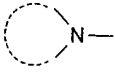
で示される化合物、そのアミノ基保護体又はそれらの塩と、一般式 [31]

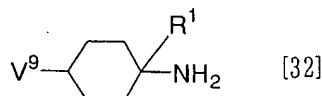


但し、 $V^8$ は $-COOH$ 又は $-Alk-COOH$ を表し、 $R^2$ は前記と同一意味を有する、

で示される化合物又はその塩とを、縮合剤（1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド等）の存在下に反応させ、必要に応じ、アミノ基の保護基を常法により脱保護することにより製造することができる。アミノ基の保護基としては、前記 $R$ と同様な慣用の保護基をいずれも好適に用いることができる。

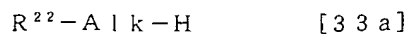
また、 $B$ が $CH$ であり、 $X$ が $-CO-$ 又は $-Alk-CO-$ であり、 $R^2$ が式：

15  で表される（1）置換されていてもよい単環もしくは二環式含窒素複素環基、又は（2）置換又は非置換低級アルキル基から選択される1～2個の置換基で置換されたアミノ基である化合物 [111] は、  
一般式 [32] :

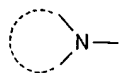


20 式中、 $V^9$ は $-COOH$ を表し、 $R^1$ は前記と同一意味を有する、

で示される化合物、そのアミノ基保護体又はそれらの塩と、一般式 [33a] :



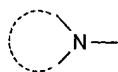
式中、 $R^{22}$ は、式：



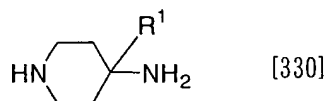
で表される (1) 置換されていてもよい単環もしくは二環式含窒素複素環基、又は (2) 置換又は非置換低級アルキル基から選択される 1~2 個の置換基で置換されたアミノ基を表し、Alk は前記と同一意味を有する、

- 5 で示される化合物又はその塩とを、縮合剤 (1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド等) の存在下に反応させ、必要に応じ、アミノ基の保護基を常法により脱保護することにより製造することができる。アミノ基の保護基としては、前記 R と同様な慣用の保護基をいずれも好適に用いることができる。

- 10 また、B が N であり、X が -CO- 又は -Alk-CO- であり、R<sup>2</sup> が式：



で表される (1) 置換されていてもよい単環もしくは二環式含窒素複素環基、又は (2) 置換もしくは非置換低級アルキル基から選択される 1~2 個の置換基で置換されたアミノ基である化合物 [I I I] は、  
一般式 [330]：



15

式中、R<sup>1</sup> は前記と同一意味を有する、

で示される化合物、そのアミノ基保護体又はそれらの塩と、

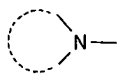
一般式 [331] 又は [332]：



20



式中、R<sup>22</sup> は、式：

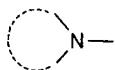


で表される (1) 置換されていてもよい単環もしくは二環式含窒素複素環基、又は (2) 置換又は非置換低級アルキル基から選

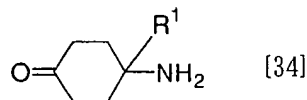
択される1～2個の置換基で置換されたアミノ基を表し、 $Z^7$ は反応性残基を表す、

で示される化合物又はその塩とを、脱酸剤（例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基、水素化ナトリウム、炭酸カリウムなどの無機塩基等）の存在下又は非存在下に反応させ、必要に応じ、アミノ基の保護基を常法により脱保護することにより製造することができる。アミノ基の保護基としては、前記Rと同様な慣用の保護基をいずれも好適に用いることができる。 $Z^7$ の反応性残基としては、前記 $Z^1$ と同様な慣用の反応性残基を好適に用いることができる。

10 また、BがCHであり、Xが単結合手であり、 $R^2$ が式：



で表される（1）置換されていてもよい単環もしくは二環式含窒素複素環基、又は（2）置換又は非置換低級アルキル基から選択される1～2個の置換基で置換されたアミノ基である化合物 [I I I] は、一般式 [34]：



15 式中、 $R^1$ は前記と同一意味を有する、

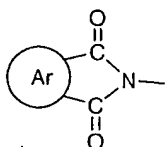
で示される化合物、そのアミノ基保護体又はそれらの塩と、一般式 [33 b]：



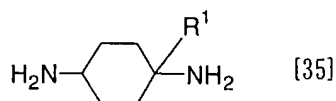
式中、 $R^{22}$ は前記と同一意味を有する、

20 で示される化合物とを、還元剤（トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムなど）の存在下に反応させ、必要に応じ、アミノ基の保護基を常法により脱保護することにより製造することができる。アミノ基の保護基としては、前記Rと同様な慣用の保護基をいずれも好適に用いることができる。

また、BがCHであり、Xが単結合手であり、 $R^2$ が式：

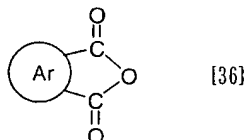


で表される基である化合物 [111] は、一般式 [35] :



式中、 $R^1$ は前記と同一意味を有する、

で示される化合物、そのアミノ基保護体又はそれらの塩と、一般式 [36] :

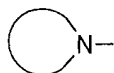


5

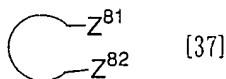
式中、環式基  $Ar$  は置換基を有していてもよいアリーレン（フェニレン等）を表す、

で示される化合物とを、脱酸剤（例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基、水素化ナトリウム、炭酸カリウムなどの無機塩基  
10 等）の存在下又は非存在下に反応させ、必要に応じ、アミノ基の保護基を常法により脱保護することにより製造することができる。アミノ基の保護基として  
は、前記  $R$  と同様な慣用の保護基をいずれも好適に用いることができる。

また、 $B$  が  $CH$  であり、 $X$  が単結合手であり、 $R^2$  が式 :



15 で表される置換されていてもよい含窒素複素環基である化合物 [111] は、  
前記一般式 [35] で示される化合物、そのアミノ基保護体又はそれらの塩と、  
一般式 [37] :

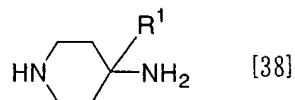


式中、 $Z^{81}$  および  $Z^{82}$  は、反応性残基を表す、

で示される化合物又はその塩とを、脱酸剤（例えばトリエチルアミン、ジイソ  
 プロピルエチルアミンなどの有機塩基、水素化ナトリウム、炭酸カリウムなど  
 の無機塩基等）の存在下又は非存在下に反応させ、必要に応じ、アミノ基の保  
 護基を常法により脱保護することにより製造することができる。アミノ基の保  
 護基としては、前記Rと同様な慣用の保護基をいずれも好適に用いることがで  
 5 ける。

$Z^{81}$ および $Z^{82}$ の反応性残基としては、前記 $Z^1$ と同様な慣用の反応性残基  
 を好適に用いることができる。

また、BがNであり、Xが単結合手である化合物 [I I I] は、一般式 [3  
 10 8] :



式中、 $R^1$ は前記と同一意味を有する、

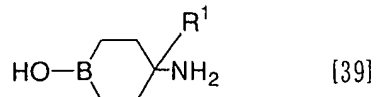
で示される化合物、そのアミノ基保護体又はそれらの塩と、前記一般式 [2 4] :



15 式中、 $R^2$ 及び $Z^4$ は前記と同一意味を有する、

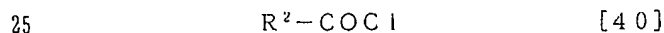
で示される化合物とを、脱酸剤（例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエ  
 チルアミンなどの有機塩基、水素化ナトリウム、炭酸カリウムなどの無機塩基  
 等）の存在下又は非存在下に反応させ、必要に応じ、アミノ基の保護基を常法  
 により脱保護することにより製造することができる。アミノ基の保護基として  
 20 は、前記Rと同様な慣用の保護基をいずれも好適に用いることができる。

また、Xが $-COO-$ である化合物 [I I I] は、一般式 [3 9] :



式中、 $R^1$ 及びBは前記と同一意味を有する、

で示される化合物のアミノ基保護体又はその塩と、一般式 [4 0] :





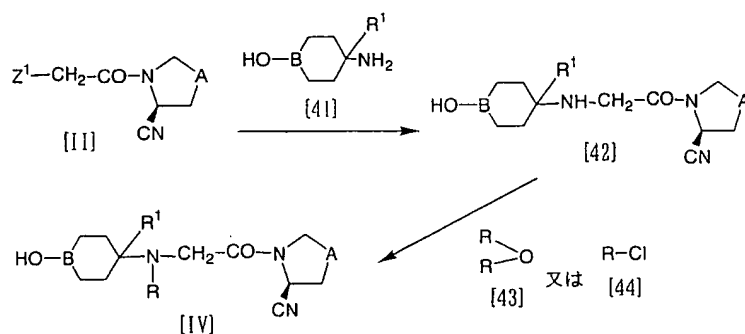
式中、 $R^2$ は前記と同一意味を有する、

で示される化合物とを、脱酸剤（ジメチルアミノピリジン等）の存在下に反応させ、アミノ基の保護基を常法により脱保護することにより製造することができる。アミノ基の保護基としては、前記Rと同様な慣用の保護基をいずれも好適に用いることができる。

原料化合物〔20〕～〔40〕は、既知方法または後記参考例に記載の方法と同様にして製造できる。BがCHである原料化合物〔111〕においては、シクロヘキサン環を基準平面とするシス・トランス異性体が存在するので、それぞれ目的物に応じて、適当な異性体の原料シクロヘキサン化合物を用いることにより目的とする異性体の原料化合物〔111〕を得ることができる。

あるいは、シス・トランス異性体の混合物として原料化合物〔111〕を得た後、クロマトグラフィーなどにより、目的異性体を分離することができる。

（B法の原料化合物）



15 式中、R、R<sup>1</sup>、Z<sup>1</sup>、A及びBは前記と同一意味を有する。

一般式〔I V〕で示される化合物又はその塩は、上記、一般式〔I I〕で示される化合物と、一般式〔4 1〕で示される化合物又はその塩を反応させて、一般式〔4 2〕で示される化合物又はその塩を得、さらにこれを一般式〔4 3〕又は一般式〔4 4〕で示される化合物と反応させることにより得られる。

20 化合物〔I I〕と化合物〔4 1〕又はその塩との反応は、脱酸剤の存在下または非存在下、適当な溶媒中又は無溶媒で実施することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えばアセトニトリル、メ

は、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えばアセトニトリル、メ  
タノール、エタノール、イソプロピルアルコール、プロピルアルコール、アセ  
トン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、  
エーテル、ジオキサン、酢酸エチル、トルエン、塩化メチレン、ジクロロエタ  
5 ン、クロロホルム又はこれらの混合溶媒を適宜用いることができる。本反応は、  
0～120℃、とりわけ室温～80℃で好適に進行する。

脱酸剤としては、無機塩基（例えば、水素化ナトリウムなどの水素化アルカ  
リ金属、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの炭酸アルカリ金属、ナトリウム  
メトキシドなどのアルカリ金属アルコキシド、ナトリウムなどのアルカリ金属、  
10 水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ金属、等）又は有機  
塩基（例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチル  
モルホリン、ピリジン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等）を好  
適に用いることができる。

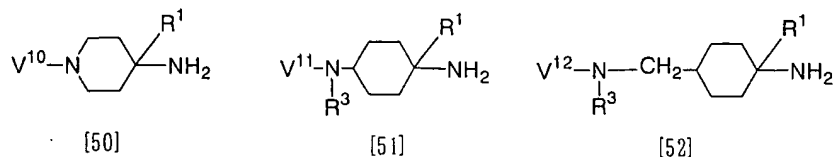
化合物〔42〕又はその塩と、化合物〔43〕又は〔44〕との反応は、脱  
15 酸剤の存在下、適当な溶媒中又は無溶媒で実施することができる。

溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えばアセト  
ニトリル、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、プロピルアル  
コール、アセトン、テトラヒドロフラン、エーテル、ジオキサン、酢酸エチル、  
トルエン、塩化メチレン、ジクロロエタン、クロロホルム、水又はこれらの混  
20 合溶媒を適宜用いることができる。本反応は、0～120℃、とりわけ室温～  
80℃で好適に進行する。

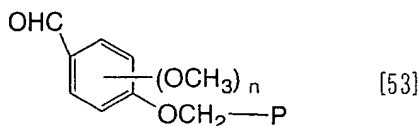
脱酸剤としては、無機塩基（例えば、水素化ナトリウムなどの水素化アルカ  
リ金属、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの炭酸アルカリ金属、ナトリウム  
メトキシドなどのアルカリ金属アルコキシド、ナトリウムなどのアルカリ金属、  
25 水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ金属、等）又は有機  
塩基（例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチル  
モルホリン、ピリジン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等）を好  
適に用いることができる。

（C法およびD法の原料化合物）

化合物 [V I I]、化合物 [X I] 又は化合物 [X I I I] は、各々、一般式 [5 0]、一般式 [5 1] 又は一般式 [5 2] :



式中、 $V^{10}$ 、 $V^{11}$  および  $V^{12}$  は、アミノ基の保護基を表し、 $R^1$  および  $R^3$  は前記と同一意味を有する、  
5 5  
で示される化合物と、一般式 [5 3] :



式中、 $P$  及び  $n$  は前記と同一意味を有する、  
で示される化合物とを、常法により、還元剤（例えば、水素化ホウ素トリアセ  
10 トキシナトリウム等）の存在下に反応させ、ついで生成物を、化合物 [I I]  
と脱酸剤（ジイソプロピルエチルアミン等）の存在下に反応させた後、アミノ  
基の保護基を常法により除去して、得ることができる。アミノ基の保護基とし  
ては、前記  $R$  と同様な慣用の保護基を好適に用いることができる。  
上記のようにして製造される本発明の化合物 [I] もしくはその原料化合物  
15 は、遊離のままあるいはその塩として単離され、精製される。塩は、通常用い  
られる造塩処理に付すことにより製造できる。

単離精製は、抽出、濃縮、結晶化、ろ過、再結晶、各種クロマトグラフィー  
など通常の化学的操作を適用して実施できる。

なお、本発明化合物もしくはその原料化合物には、ラセミ体、光学活性体、  
20 ジアステレオマーなどの光学異性体が単独であるいは混合物として存在し得る。

立体化学的に純粋な異性体は、立体化学的に純粋な原料化合物を用いるか、  
又は一般的なラセミ分割法にて光学異性体を分離することにより、導くことが  
できる。また、ジアステレオマーの混合物は、常法、例えば分別結晶化または

クロマトグラフィーなどにより分離できる。

#### 実施例

以下、実施例をもって本発明をさらに詳しく説明するが、これらの実施例は  
5 本発明を制限するものではない。

##### 実施例 1-1

(S)-1-ブロモアセチル-2-シアノピロリジン(後記参考例1) 100 mg と 4-  
アミノ-1-(2-ピリミジニル)ピペリジン(参考例7-1) 247mg のアセトニト  
リル-メタノール溶液を、室温で15時間攪拌した。反応混合物に水を加え、ク  
10 ロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留  
去した。残渣をジオールカラムクロマトグラフィー(溶媒:0-10%メタノール  
-クロロホルム)で精製し酢酸エチル 0.5 ml-クロロホルム 0.5 ml に溶解し、  
2N 塩酸-エーテル 1.0 ml、次いでエーテル 2 ml を加え、析出した沈殿を濾取  
し、エーテル洗浄して、(S)-2-シアノ-1-〔1-(2-ピリミジニル)ピ  
15 ペリジン-4-イルアミノ〕アセチルピロリジン・2塩酸塩(表1の実施例1-  
1)を得た。

##### 実施例 1-2~1-90、1-92~1-109

(S)-1-ブロモアセチル-2-シアノピロリジンと対応原料化合物を用い、  
前記実施例1-1と同様に処理して、後記表1(実施例1-2~1-90、1  
20 -92~1-109)の化合物を得た。(但し、実施例1-93の化合物は、  
実施例1-33の副生成物として得られる。)

(対応原料化合物は、後記参考例と同様の方法、既知方法、もしくはそれらを  
組合せた方法により得た。)

##### 実施例 1-91

25 trans-1,4-シクロヘキサンジアミン 300 mg と N,N-ジイソプロピルエチルアミ  
ン 457  $\mu$ L のアセトニトリル 5 ml 溶液に (S)-1-ブロモアセチル-2-シアノピロ  
リジン 570 mg を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を飽和食塩水で希釈し、  
クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧  
留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム

-メタノール(100:0-95:5))で精製することにより油状物を得た。これをクロロホルム 0.5 ml に溶解し、1N 塩酸-エーテル 0.5 ml 次いでエーテル 4 ml を加え、析出した沈殿をエーテル洗浄し、(S)-2-シアノ-1-[(trans-4-  
 5 [(S)-(2-シアノ-1-ピロリジニル)カルボニルメチルアミノ]シクロヘキシルアミノ)アセチルピロリジン・2塩酸塩(表1の実施例1-91)  
 307 mg を得た。

#### 実施例 2-1~2-9

(1) 4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチルシクロヘキサノン(参考例 6-1 (3) 項の化合物) 600mg、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 783mg、モルホリン 252mg、酢酸 159mg、およびジクロロエタン 6ml の混合物  
 10 を室温で 16 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈後、クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム-メタノール(20:1)→クロロホルム-メタノール(10:1)+1%アンモニア水)で精  
 15 製することにより、N-tert-ブトキシカルボニル-1-メチル-ε-4-モルホリノ-ε-1-シクロヘキシルアミン及びN-tert-ブトキシカルボニル-1-メチル-ε-4-モルホリノ-ε-1-シクロヘキシルアミンの混合物  
 (参考例 8-54; 脱保護前の化合物) 600mg を得た。この化合物 220mg を 4N  
 塩酸/ジオキサン 2ml およびエタノール 2ml の混合液中、室温で 15 時間攪拌し  
 20 て N-tert-ブトキシカルボニル基を脱保護した後、反応液を濃縮して残渣を得た。

(2) 前記(1)で得られた化合物に(S)-1-ブロモアセチル-2-シアノピロリジン 320mg、トリエチルアミン 0.6ml、アセトニトリル 3.5ml、メタノール 1ml を加え、室温で 15 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈後、  
 25 クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム-ヘキサン(1:1)→クロロホルム)で精製することにより 2 種類の油状物を得た。

低極性側の化合物を塩酸処理して、(S)-2-シアノ-1-[(1-メチル

-c-4-モルホリノ-r-1-シクロヘキシルアミノ) アセチルピロリジン・  
 2塩酸塩(表2の実施例2-1) 33mgを得た。また、高極性側化合物を塩酸処  
 理して、(S)-2-シアノ-1-[1-メチル-t-4-モルホリノ-r-1  
 -シクロヘキシルアミノ) アセチルピロリジン・2塩酸塩(表2の実施例2-  
 5 2) 82mgを得た。

また、前記と同様にして、表2の実施例2-3~2-9の化合物を得た。

### 実施例3

(1) trans-4-アミノシクロヘキサノール 4.78gのアセトニトリル/メタノール  
 混合液(3/1) 60mlに氷冷下、(S)-1-プロモアセチル-2-シアノピ  
 10 ロリジン 3.00gを加え、室温で14時間攪拌した。反応液に、トリエチルアミ  
 ン 1.93 ml、次いで、ジ-tert-ブチルジカルボナートのアセトニトリル溶液 16ml  
 を室温に加え、そのまま3時間攪拌した。溶媒を減圧濃縮したのち、残渣に水  
 を加え、炭酸水素ナトリウム水溶液で中和してクロロホルムで抽出し、乾燥後  
 濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製するこ  
 15 とにより、(S)-1-(N-tert-ブトキシカルボニル-trans-4-ヒドロ  
 キシー-1-シクロヘキシルアミノ) アセチル-2-シアノピロリジン 4.72 g  
 を得た。

(2) 前記(1)で得られた化合物 150mgとピロリジン 121μLの塩化メチレン  
 2 mL溶液に、室温でトリホスゲン 84 mgを加え、そのまま1時間攪拌した。  
 20 次いでモルホリン 186μLの塩化メチレン溶液 1 mLを加え、室温で1時間攪  
 拌したのち、クエン酸水溶液で希釈した。酢酸エチルにて抽出、乾燥、濃縮し  
 たのち、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、(S)  
 -1-[N-tert-ブトキシカルボニル-trans-4-(モルホリノカル  
 ボニルオキシ)シクロヘキシルアミノ) アセチル-2-シアノピロリジン 174 mg  
 25 を得た。

(3) 前記(2)で得られた化合物 157 mgをトリフルオロ酢酸 1.5 mLに溶  
 解し室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去したのち、残渣に炭酸水素ナトリ  
 ウム水溶液を加えてアルカリ性としてクロロホルム抽出し、乾燥後濃縮した。  
 ついで残渣をカラムクロマトグラフィー(溶媒: 0-5%メタノール-クロロホ

5        ルム)で精製することにより、油状物を得た。これを酢酸エチル 1 mL に溶解し、1N 塩酸-エーテル 0.5 mL、次いでエーテル 2 mL を加え、析出した沈殿をエーテル洗浄し、(S)-2-シアノ-1-〔trans-4-(モルホリノカルボニルオキシ)シクロヘキシルアミノ〕アセチルピロリジン・塩酸塩(表 3 の実施例 3) 97 mg を得た。

実施例 4-1

10        (1) 後記参考例 3 (2) 項で得られた樹脂化合物 500 mg と 0.5M メタンスルホン酸-ジオキサン/塩化メチレン(1/9)の混合物を室温で 18 時間攪拌した。樹脂を濾取し、ジメチルホルムアミド、10% トリエチルアミン-塩化メチレン、ジメチルホルムアミド-水(1:1)、メタノール、テトラヒドロフラン、メタノール、および塩化メチレンにて洗浄した。得られた樹脂とイソシアン酸ベンジル 277  $\mu$ l、および塩化メチレン 4 mL の混合物を室温で 18 時間攪拌した。樹脂を濾取し、ジメチルホルムアミド、ジメチルホルムアミド-水(1:1)、メタノール、テトラヒドロフラン、メタノール、および塩化メチレンにて洗浄後、減圧  
15        乾燥して樹脂を得た。

20        (2) 前記(1)で得られた樹脂とトリフルオロ酢酸 4 mL の混合物を室温で 18 時間攪拌した。樹脂を濾去後塩化メチレンにて洗浄し、濾液と洗液を合わせて濃縮した。残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性としてクロロホルム抽出し、乾燥後濃縮した。得られた残渣をジオールカラムクロマトグラフィ- (溶媒: 0-5% メタノール-クロロホルム) で精製することにより、油状物を得た。これを酢酸エチル 0.5 mL に溶解し、1N 塩酸-エーテル 0.5 mL、次いでエーテル 2 mL を加え、析出した沈殿をエーテル洗浄し、(S)-2-シアノ-1-〔1-(ベンジルアミノカルボニル)ピペリジン-4-イルアミノ〕アセチルピロリジン・塩酸塩(表 4 の実施例 4-1)を得た。

25        実施例 4-2~4-5

      対応原料化合物(イソシアン酸化合物)を用い、実施例 4-1 と同様にして、表 4 の実施例 4-2~4-3 の化合物を得た。また、イソシアン酸化合物に代えて、ジカルボン酸の分子内環状無水物(無水コハク酸及び無水グルタル酸)を原料化合物として用い、実施例 4-1 と同様にして、表 4 の実施例 4-4~

4-5の化合物を得た。

実施例4-6~4-10

イソシアン酸ベンジルに代えてメチルクロロホルメートを原料化合物として  
用い、トリエチルアミンの存在下で(1)項の反応を行うほかは前記実施例4  
5 ー1と同様にして、表4の実施例4-6の化合物を得た。また、対応原料化合  
物(塩化物)を用い、前記と同様にして、表4の実施例4-7~4-10の化  
合物を得た。

実施例4-11

参考例3(2)項で得られた樹脂化合物 500 mg と 0.5M メタンスルホン酸-  
10 ジオキサン/塩化メチレン(1/9)の混合物を室温で18時間攪拌した。樹脂を濾  
取し、ジメチルホルムアミド、10% トリエチルアミン-塩化メチレン、ジメチ  
ルホルムアミド-水(1:1)、メタノール、テトラヒドロフラン、メタノール、お  
よび塩化メチレンにて洗浄した。得られた樹脂と2-キノリンカルボン酸 177 mg、  
1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 138 mg、O-ベンゾトリアゾール-1-イル-  
15 N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート 387 mg、N-メ  
チルモルホリン 224 ml、およびジメチルホルムアミド 4 ml の混合物を室温で  
18時間攪拌した。樹脂を濾取し、ジメチルホルムアミド、ジメチルホルムアミ  
ド-水(1:1)、メタノール、テトラヒドロフラン、メタノール、および塩化メチ  
レンにて洗浄後、減圧乾燥して樹脂を得た。この樹脂を、実施例4-1の(2)  
20 項と同様にトリフルオロ酢酸にて処理して、(S)-2-シアノ-1-〔1-  
(2-キノリルカルボニル)ピペリジン-4-イルアミノ〕アセチルピロリジ  
ン・2塩酸塩(表4の実施例4-11) 136 mgを得た。

実施例4-12~4-19

対応原料化合物(カルボン酸化合物)を用い、実施例4-11と同様に処理  
25 して、表4の実施例4-12~4-19の化合物を得た。

実施例5-1~5-12

参考例3(2)項の樹脂化合物にかえて、参考例4で得られた樹脂化合物を  
用い、実施例4-1~4-10と同様にして、表5の実施例5-1~5-12  
の化合物を得た。



## 実施例 5-13~5-36

参考例 3 (2) 項の樹脂化合物にかえて、参考例 4 で得られた樹脂化合物を用い、実施例 4-11 と同様にして、表 5 の実施例 5-13~5-30 の化合物を得た。また、参考例 5 (5) 項で得られた樹脂化合物を用い、同様にして

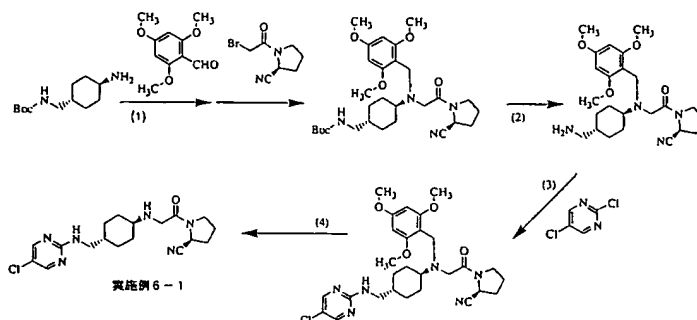
5 表 5 の実施例 5-31~5-36 の化合物を得た。

## 実施例 5-37~5-39

参考例 5 (5) 項で得られた樹脂化合物 (1.01 mmol/g) 500 mg と 0.5 M メ  
タンスルホン酸-ジオキサン/塩化メチレン (1/9) の混合物を室温で 30 分間振  
とうした。樹脂を濾取し、塩化メチレン、10 % トリエチルアミン-塩化メチレ  
ン、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、ジメチルホルムアミド-水 (1:1)、  
10 テトラヒドロフラン、メタノール、テトラヒドロフラン、メタノールおよびジ  
メチルアセトアミドにて洗浄した。得られた樹脂と 2-クロロ-5-プロモピリ  
ミジン 293 mg、トリエチルアミン 211  $\mu$ l の混合物を 55  $^{\circ}$ C で 16 時間振とう  
した。樹脂を濾取し、ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、10 % トリエチ  
ルアミン-塩化メチレン、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、ジメチルホ  
15 ルムアミド-水 (1:1)、テトラヒドロフラン、メタノール、テトラヒドロフラン、  
メタノールおよび塩化メチレンにて洗浄した。得られた樹脂の全量を、トリフ  
ルオロ酢酸で処理して、(S)-1-[(trans-4-(5-プロモピリミジン-  
2-イルアミノメチル)シクロヘキシルアミノ)アセチル-2-シアノピロリ  
20 ジン・塩酸塩 (表 5 の実施例 5-37) 61 mg を得た。

また、対応原料化合物を用い、同様にして、表 5 の実施例 5-38~5-39 の化合物を得た。

## 実施例 6-1



- (1) *trans*-4-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノメチル)シクロヘキシルアミン (後記参考例5の(3)項) 519 mg, 2,4,6-トリメトキシベンズアルデヒド 446 mg, トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 608 mg と塩化メチレン 11mL の混合物を室温で 14 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈後、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をジオールカラムクロマトグラフィー (溶媒:0-20%メタノール-クロロホルム) で精製した。得られた化合物 (969 mg)、(S)-1-ブromoアセチル-2-シアノピロリジン 641 mg、ジイソプロピルエチルアミン 791  $\mu$ L、およびジメチルアセトアミド 8 mL の混合物を 50℃ で 1 時間攪拌した。反応液を水で希釈後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をジオールカラムクロマトグラフィー (溶媒:50-0%ヘキサン-クロロホルム) で精製することにより、(S)-2-シアノ-1-[N-(2,4,6-トリメトキシフェニルメチル)-*trans*-4-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノメチル)シクロヘキシルアミノ]アセチルピロリジン 834 mg を得た。

- (2) 前記 (1) で得られた化合物 818 mg と 0.5M メタンスルホン酸-ジオキサン/塩化メチレン (1/9) 20 mL の混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈後、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、(S)-2-シアノ-1-[N-(2,4,6-トリメトキシフェニルメチル)-*trans*-

4- (アミノメチル) シクロヘキシルアミノ) アセチルピロリジン 647 mg を得た。

(3) 前記(2) で得られた化合物 155 mg, 2, 5-ジクロロピリミジン 104 mg, トリエチルアミン 146  $\mu$ L, テトラヒドロフラン 1 mL, およびジメチルホルムアミド 1 mL の混合物を 60°C で 14 時間攪拌した。反応液を水で希釈後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をジオールカラムクロマトグラフィー (溶媒: 0-20% メタノール- (33% ヘキサン-クロロホルム)) で精製することにより、(S) - 2-シアノ-1- (N- (2, 4, 6-トリメトキシフェニルメチル) -trans-4- (5-クロロピリミジン-2-イルアミノメチル) シクロヘキシルアミノ) アセチルピロリジン 104 mg を得た。

(4) 前記(3) で得られた化合物 90 mg とトリフルオロ酢酸 4 mL の混合物を室温で 18 時間攪拌した。トリフルオロ酢酸を減圧留去後、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をジオールカラムクロマトグラフィー (溶媒: 40-0% ヘキサン-クロロホルム) で精製した。得られた化合物をクロロホルム 0.5 mL に溶解し、1N 塩酸-エーテル 0.5 mL、次いでエーテル 2 mL を加え、析出した沈殿をエーテル洗浄し、(S) - 1- (trans-4- (5-クロロピリミジン-2-イルアミノメチル) シクロヘキシルアミノ) アセチル-2-シアノピロリジン・2 塩酸塩 (表 6 の実施例 6-1) 22 mg を得た。

#### 実施例 6-2 ~ 6-4

前記実施例 6-1 (2) 項で得られた化合物および対応原料化合物を用い、実施例 6-1 の (3) ~ (4) 項と同様にして、表 6 の実施例 6-2 ~ 6-4 の化合物を得た。

#### 25 実施例 7-1 ~ 7-10

(S)-1-ブロモアセチル-2-シアノピロリジンに代えて、(R)-3-クロロアセチル-4-シアノチアゾリジン (後記参考例 2 の化合物) を用い、前記実施例 1 と同様に処理することにより、表 7 の実施例 7-1 ~ 7-10 の化合物を得た。

## 実施例 8-1 ~ 8-8

(S)-1-ブロモセチル-2-シアノピロリジンにかえて (R)-3-クロロアセチル-4-シアノチアゾリジンを用いるほかは、実施例 6-1 (1) ~ (2) 項と同様にして、(R)-4-シアノ-3-[N-(2,4,6-トリメトキシフェニルメチル)-trans-4-アミノメチルシクロヘキシルアミノ]アセチルチアゾリジンを得た。この化合物および対応原料化合物を用い、実施例 6-1 (3) ~ (4) 項と同様にして、表 8 の実施例 8-1 ~ 8-8 の化合物を得た。(但し、実施例 8-7 及び 8-8 においては、実施例 6-1 (3) 項に対応する工程で、原料化合物としてカルボン酸化合物を用い、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールおよび 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミドの存在下で反応を行った。)

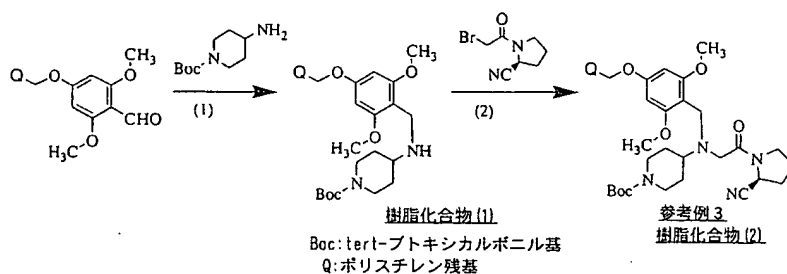
## 参考例 1

文献 (W098/19998) 記載の方法に従い、L-プロリンアミド (市販品) および  
15 1-ブロモアセチル-2-シアノピロリジンを得た。

## 参考例 2

文献 (Ashworth ら、Bioorg. Med. Chem. Lett., 第 6 巻、第 2745-2748 頁、  
1996 年) 記載の方法に従い、L-チオプロリンアミド塩酸塩を合成した。得られ  
た L-チオプロリンアミド塩酸塩 5.00 g とトリエチルアミン 8.67 ml のジクロ  
20 ロメタン 150 ml 溶液に氷冷下クロロアセチルクロリド 2.36 ml を加え、同温  
で 1 時間攪拌した。反応液にピリジン 4.8 ml 及びトリフルオロ酢酸無水物 8.4 ml  
を加え、更に室温で 1 時間攪拌した。反応液を 10% HCl 水溶液及び水で洗浄、  
硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧濃縮した後、残渣をエーテルより結晶化  
25 色結晶として得た。

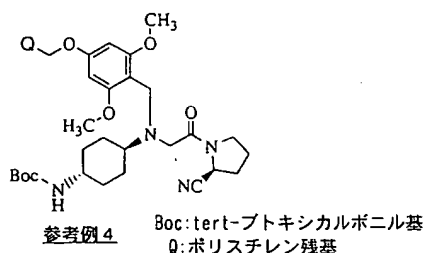
## 参考例 3



- (1) 樹脂 ((4-ホルミル-3, 5-ジメトキシフェニルオキシ) メチルポリスチレン) [Cecile Pegurierらの方法 (Bioorg. Med. Chem., 第8巻, 163-171頁, 2000年) により合成したもの] 14.5 g (1.40 mmol/g)、4-アミノ-1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン 7.85 g、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 10.71 g、および塩化メチレン 180 ml の混合物を室温で18時間攪拌した。樹脂を濾取し、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド-水 (1:1)、10% トリエチルアミン-塩化メチレン、ジメチルホルムアミド-水 (1:1)、メタノール、
- 10 テトラヒドロフラン、およびメタノールにて洗浄後、減圧乾燥することにより上図で示される樹脂化合物 (1) 16.83 g (1.17 mmol/g) を得た。

- (2) 前記 (1) で得られた樹脂化合物 16.73 g、(S)-1-ブロモアセチル-2-シアノピロリジン 8.50 g、ジイソプロピルエチルアミン 6.82 mL、およびジメチルホルムアミド 80 ml の混合物を 50℃ で18時間攪拌した。樹脂を濾取し、ジメチルホルムアミド、10% トリエチルアミン-塩化メチレン、ジメチルホルムアミド-水 (1:1)、メタノール、テトラヒドロフラン、およびメタノールにて洗浄後、減圧乾燥することにより、上図で示される樹脂化合物 (2) 19.14 g (1.02 mmol/g) を得た。

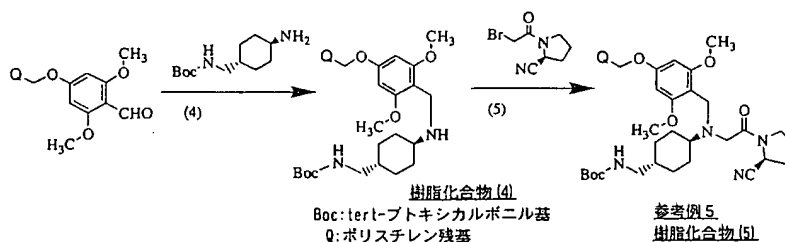
参考例 4



1,4-trans-シクロヘキサジアミン 30.00 g と 2N 塩酸 131 ml のエタノール 250 ml 溶液に氷冷下にてジ-tert-ブチルジカルボナート 52.13 g のエタノール 150 ml 溶液を 4 時間かけて滴下した。反応液を 20 時間攪拌し、濃縮後、クエン酸水溶液で希釈、クロロホルムで洗浄し、水酸化ナトリウム水溶液にてアルカリ性とした。クロロホルムにて抽出、乾燥、濃縮することにより、N-tert-ブトキシカルボニル-trans-1,4-シクロヘキサジアミン 22.33 g を得た。

この化合物および樹脂（(4-ホルミル-3,5-ジメトキシフェニルオキシ)メチルポリスチレン）を用い、前記参考例 3 の (1) ~ (2) 項と同様に処理して、上図で示される樹脂化合物を得た。

## 参考例 5



(1) trans-4-アミノメチルシクロヘキサカルボン酸 10.0 g、ジ-tert-ブチルジカルボナート 14.6 g 及び重塩 11.2 g のジオキサン-水 (1:1) 200 ml 溶液を室温で 72 時間攪拌した。反応混合物に 10% NaOH 水溶液 50 ml とエーテル 300 ml を加え、有機相を分離後した後、水相を 10% HCl 水溶液で酸性とし酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をイソプロピルエーテルで洗浄することにより、trans-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)シクロヘキサカル

ボン酸 15.3 g を得た。

(2) 前記 (1) で得られた化合物 5.15 g、ジフェニルホスホリルアジド 6.05 g 及びトリエチルアミン 3.1 ml のトルエン 100 ml 溶液を 3 時間加熱還流した後、ベンジルアルコール 2.3 ml を加え更に一晩加熱還流した。冷却後反応液  
5 を減圧濃縮して、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶媒: 酢酸エチル-クロロホルム (1:20)) で精製し、ヘキサンより結晶化して、*N*-ベンジルオキシカルボニル-*trans*-4-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノメチル)シクロヘキシルアミン 5.32 g を得た。

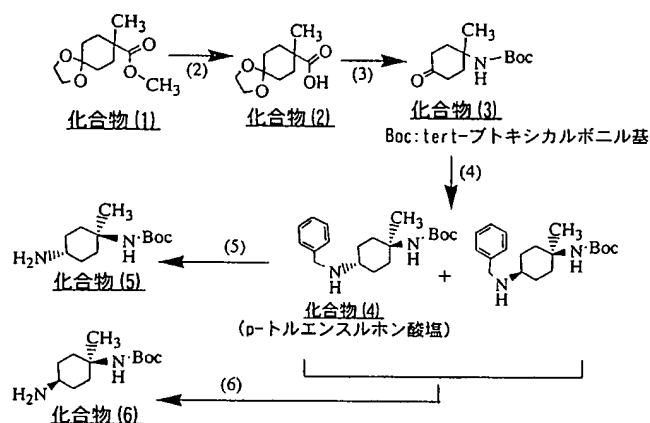
(3) 前記 (2) 項で得られた化合物 5.19 g 及び 10%パラジウム炭素のエタノール 200 ml 溶液を 1 気圧の水素雰囲気下 6 時間攪拌した。触媒を濾去してエタ  
10 ノールで洗浄し、濾液と洗液を合わせる。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水 (50:10:1)) で精製し、イソプロピルエーテル-ヘキサン混合溶媒より結晶化することにより、*trans*-4-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノメチル)シクロ  
15 ヘキシルアミン 2.55 g を得た。

(4) 前記 (3) で得られた化合物 (2.54 g)、樹脂 ((4-ホルミル-3, 5-ジメトキシフェニルオキシ)メチルポリスチレン) (1.43 mmol/g) 4.15 g、  
トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 3.24 g、および塩化メチレン 80 ml  
の混合物を室温で 20 時間攪拌した。樹脂を濾取し、塩化メチレン、ジメチル  
20 ホルムアミド、塩化メチレン、10 % トリエチルアミン-塩化メチレン、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、ジメチルホルムアミド-水 (1:1)、ジメチルホルムアミド、メタノール、テトラヒドロフラン、メタノール、テトラヒドロフラン、およびメタノールにて洗浄後、減圧乾燥することにより上記図で示される樹脂化合物 (4) 5.19 g (1.14 mmol/g) を得た。

(5) 前記 (4) で得られた樹脂 (1.14 mmol/g) 5.12 g、(S)-1-ブロモアセチル-2-シアノピロリジン 2.53 g、ジイソプロピルエチルアミン 2.03 ml、およびジメチルホルムアミド 50 ml の混合物を 50℃で 18 時間攪拌した。樹脂を濾  
25 取し、ジメチルホルムアミド、ジメチルホルムアミド-水 (1:1)、ジメチルホルムアミド、メタノール、テトラヒドロフラン、メタノール、テトラヒドロフラ

ン、およびメタノールにて洗浄後、減圧乾燥することにより上記図で示される樹脂化合物 (5) 5.78 g (1.01 mmol/g) を得た。

参考例 6 - 1



- 5 (1) 文献 (JP83-118577) 記載の方法に従って、1,4-ジオキサスピロ [4.5] デカン-8-カルボン酸メチルを LDA (リチウムジイソプロピルアミド) 存在下、メチルヨードと反応させ、8-メチル-1,4-ジオキサスピロ [4.5] デカン-8-カルボン酸メチル (上記図の化合物 (1)) を得た。

(原料化合物は、Rosemund らの文献 (Chem. Ber., 1975 年, 第 108 巻,

- 10 1871-1895 頁) および Black らの文献 (Synthesis, 1981 年, 第 829 頁) 記載の方法に従って合成したものを用いる。)

- (2) 前記 (1) で得られた化合物 3.80 g, 水酸化ナトリウム 3.55 g, メタノール 16 mL, および水 25 mL の混合物を 2 時間加熱還流した。反応液を氷冷し、2 規定塩酸と 10% クエン酸水溶液で pH 5 とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することにより、8-メチル-1,4-ジオキサスピロ [4.5] デカン-8-カルボン酸 (上記図の化合物 (2)) 3.46 g を得た。

- (3) 前記 (2) で得られた化合物 16.19 g, ジフェニルホスホリルアジド 24.51 g, トリエチルアミン 9.00 g, およびトルエン 160 mL の混合物を 2.5 時間加熱



還流した。反応液を氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた化合物のジメチルアセトアミド 100 mL 溶液に tert-ブトキシカリウム 9.55 g を氷冷下徐々に加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ析出する結  
5 晶を濾取、水洗、乾燥した。得られた化合物のテトラヒドロフラン 100 mL 溶液に p-トルエンスルホン酸水和物 30.87 g の水溶液 100 mL を加え、室温で 16 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して、4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチルシクロ  
10 ヘキサノン（上記図の化合物（3））10.41 g を得た。

（4）前記（3）で得られた化合物 10.41 g、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 11.01 g、ベンジルアミン 5.10 mL、および塩化メチレン 150 mL の混合物を室温で 16 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリ  
15 ウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた化合物のメタノール 15 mL 溶液に p-トルエンスルホン酸水和物 3.32 g、次いでエーテル 160 mL を加えた。析出物を濾取、エーテル洗浄、乾燥し、N-ベンジル-tert-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチル- $\gamma$ -1-シクロヘキシルアミン・p-トルエンスルホン酸塩（上記図の化合物（4））7.49 g を得た。

20 （5）前記（4）で得られた化合物 16.63 g、10%パラジウム炭素 5.0 g、およびメタノール 400 mL の混合物を水素雰囲気下（1 気圧）にて 24 時間攪拌した。10%パラジウム炭素を濾去し、濾液を濃縮した。得られた残渣を 10%水酸化ナトリウム水溶液 50 mL とエーテル 300 mL の混合物に溶解し、エーテル層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、  
25 tert-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチル- $\gamma$ -1-シクロヘキシルアミン（上記図の化合物（5））6.87 g を得た。

（6）前記（4）の工程の濾液を、水酸化ナトリウム水溶液で処理し、クロロホルム抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣を NH-シリカゲルカラムクロマトグラ

フィー（溶媒：ヘキサン-酢酸エチル（30:1→3:1））に供することにより、N-ベンジル-c-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチル-r-1-シクロヘキシルアミンを得た。ついでこれを上記（5）項と同様に処理して、c-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチル-r-1-シクロヘキシルアミン（上記図の化合物（6））を得た。

#### 参考例 6-2

参考例 6-1 の（1）項の工程においてメチルヨードに代えてベンジルオキシメチルクロリドを用いるほかは、参考例 6-1 の（1）～（5）項または（6）項と同様にして、t-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ヒドロキシルメチル-r-1-シクロヘキシルアミンまたはc-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ヒドロキシルメチル-r-1-シクロヘキシルアミンを得た。

また、参考例 6-1 の（1）項の工程においてメチルヨードに代えてメトキシメチルクロリドを用いるほかは、参考例 6-1 の（1）～（5）項または（6）項と同様にして、t-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メトキシメチル-r-1-シクロヘキシルアミン又はc-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メトキシメチル-r-1-シクロヘキシルアミンを得た。

#### 参考例 6-3

（1）N-tert-ブトキシカルボニル-4-エトキシカルボニルピペリジン（Gilligan らの文献（J. Med. Chem., 第 37 巻、第 364-370 頁、1994 年）記載の方法に従って合成したもの）およびメトキシメチルクロリドを用い、参考例 6-1 の（1）項と同様に処理し、ついで参考例 6-1 の（2）項と同様に処理して、N-tert-ブトキシカルボニル-4-カルボキシル-4-メトキシメチルピペリジンを得た。

この化合物を用い、さらに tert-ブトキシカリウムに代えてベンジルアルコールを用いるほかは参考例 6-1（3）項と同様に処理して、N-tert-ブトキシカルボニル-4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メトキシメチルピペリジンを得た。

（2）前記（1）で得られた化合物 9.4 g、10%パラジウム炭素 1.9 g、および

メタノール 190 mL の混合物を水素雰囲気下 (1 気圧) にて 2 時間攪拌した。10% パラジウム炭素を濾去し、濾液を濃縮することにより 4-アミノ-N-tert-ブトキシカルボニル-4-メトキシメチルピペリジン 6.02 g を得た。

- 5 ついで、この化合物を酸処理することにより保護基 (tert-ブトキシカルボニル基) を除去して、4-アミノ-4-メトキシメチルピペリジンを得た。

参考例 6-4

- N-tert-ブトキシカルボニル-4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メトキシメチルピペリジン (参考例 6-3 の (1) 項で得られた化合物) 3.78 g と濃塩酸 38 mL の混合物を 3 日間還流した。反応混合物を濃縮後、残渣をテトラヒドロフランで洗浄することにより、4-アミノ-4-ヒドロキシメチルピペリジン・2 塩酸塩 2.8 g を得た。

参考例 7-1 ~ 7-7

- (1) 4-アミノ-N-tert-ブトキシカルボニルピペリジン 16 g と N-カルボエトキシフタルイミド 17.5 g のテトラヒドロフラン 200 mL 溶液に、氷冷下トリエチルアミン 16.7 mL を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和重曹水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をエーテル-ヘキサンに懸濁し、結晶を濾取することにより、2-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル) イソインドリン-1, 3-ジオン 25.7 g を得た。
- 20 この化合物 25.5 g の 15 % 塩酸-エタノール 170 mL 懸濁液を室温で 5 時間攪拌した。析出物を濾過することにより、2-(4-ピペリジル) イソインドリン-1, 3-ジオン・塩酸塩 16.0 g を得た。

- (2) 前記 (1) で得られた化合物 1.57 g と 2-クロロピリミジン 644 mg のテトラヒドロフラン 15 mL-N,N-ジメチルアセトアミド 3 mL 溶液にトリエチルアミン 3.13 mL を加え、50℃ で 12 時間攪拌した。冷却後、反応混合物に飽和重曹水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をエーテル-ヘキサンに懸濁し、結晶を濾取することにより、2-{1-(2-ピリミジニル)-4-ピペリジル} イソインドリン-1, 3-ジオン 1.50 g を得た。(収率: 87%)
- 25

ついでこの化合物 800 mg のエタノール 15 ml 懸濁液にヒドラジン・一水和物 0.25 ml を加え、2 時間還流した。冷却後、不溶物を濾別し、溶媒を減圧留去した。残渣を NH シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（溶媒：クロロホルム-メタノール（500:1））で精製することにより、4-アミノ-1  
5 -（2-ピリミジニル）ピペリジン（表 9 の参考例 7-1）417 mg を得た。

また、対応原料化合物を用い、前記と同様にして、表 9 の参考例 7-2 ~ 7-7 の化合物を得た。

参考例 8-1 ~ 8-7

4-アミノ-4-メチルピペリジン（US. 5821240 記載の方法にて合成したもの）260 mg、2-クロロピリミジン 237 mg、及び炭酸カリウム 858  
10 mg のエタノール 2 ml 懸濁液を 50℃ で 12 時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（溶媒：クロロホルム-メタノール-アンモニア水（300:  
15 10:1））で精製することにより、4-アミノ-4-メチル-N-（2-ピリミジニル）ピペリジン（表 9 の参考例 8-1）259 mg を得た。

また、対応原料化合物を用い、前記と同様にして、表 9 の参考例 8-2 ~ 8-7 の化合物を得た。

参考例 8-8 ~ 8-21

4-アミノ-4-メトキシメチルピペリジン（参考例 6-3（2）項）および対応原料化合物を用い、前記参考例 8-1 と同様に処理して、表 9 の参考例  
20 8-8 ~ 8-15 の化合物を得た。

また、4-アミノ-4-ヒドロキシメチルピペリジン・2 塩酸塩（参考例 6-4）および対応原料化合物を用い、同様に処理して、表 9 の参考例 8-16  
25 ~ 8-21 の化合物を得た。

参考例 8-22 ~ 8-23

t-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ヒドロキシメチル-r-1-シクロヘキシルアミン（参考例 6-2）1.00 g と N-カルボエトキシフタルイミド 897 mg のテトラヒドロフラン 15 ml の懸濁液に、トリエチルアミン

- 0.86 ml を加え、50℃で5時間加熱した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することにより、N-tert-ブトキシカルボニル-1-ヒドロキシメチル-4-フタルイミド-1-シクロヘキシルアミン 1.47 g を得た。この化合物 1.44 g のジオキサン 10 ml 溶液に、4 N 塩酸/ジオキサン 10 ml を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物をジエチルエーテルで希釈し、結晶を濾取した。得られた結晶をジエチルエーテルで洗浄することにより、1-ヒドロキシメチル-4-フタルイミド-1-シクロヘキシルアミン (表9の参考例8-22) 1.03 g を得た。
- また、前記と同様にして、表9の参考例8-23の化合物を得た。

## 参考例8-24

- (1) N-tert-ブトキシカルボニル-trans-1,4-シクロヘキサンジアミン 500 mg、2-ブロモメチル安息香酸エチルエステル 623 mg、トリエチルアミン 354 mg のトルエン 15 ml-クロロホルム 1.5 ml 溶液を 100℃で5時間加熱した。冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、N-tert-ブトキシカルボニル-trans-4-(1-オキソ-2-イソインドリニル)シクロヘキシルアミン 400 mg を得た。
- (2) 前記(1)で得られた化合物 380 mg のジオキサン 10 ml 溶液に、4 N HCl / ジオキサン 10 ml を加え、室温で5時間攪拌した。反応液を濃縮した後、残渣をジエチルエーテルでトリチュレーションすることにより、trans-4-(1-オキソ-2-イソインドリニル)シクロヘキシルアミン・塩酸塩 (表9の参考例8-24) 298 mg を得た。
- 参考例8-25~8-31

N-tert-ブトキシカルボニル-trans-1,4-シクロヘキサンジアミン 500 mg と 3-ニトロフタル酸無水物 540 mg のクロロホルム 15 ml 溶液を1時間還流した。冷却後、カルボニルジイミダゾール 756 mg を加え、室温で15時間攪拌した。反応液に水を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し

た後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、N-tert-ブトキシカルボニル-trans-4- (1,3-ジオキソ-4-ニトロ-2-イソインドリニル) シクロヘキシルアミン 900 mg を得た。

- 5 この化合物 885 mg のジオキサン 10 ml 懸濁液に 4 N HCl ジオキサン溶液 10 ml を加えて、室温で 5 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をジエチルエーテルでトリチュレーションすることにより、trans-4- (1,3-ジオキソ-4-ニトロ-2-イソインドリニル) シクロヘキシルアミン・塩酸塩 (表 9 の参考例 8-25) 700 mg を得た。

- 10 また、対応原料化合物を用い、同様に、表 9 の参考例 8-26~8-31 の化合物を得た。

参考例 8-32

- 塩化トリメリト酸無水物 1.5 g とメタノール 0.303 ml のメチレンクロライド 20 ml 溶液に氷冷下トリエチルアミン 1.49 ml を加えて、室温で 3 時間攪拌した。反応液に水を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することにより、4-メトキシカルボニルフタル酸無水物 1.81 g を得た。この化合物を 3-ニトロフタル酸無水物に代わる原料として用い、前記参考例 8-25 と同様に、trans-4- (1,3-ジオキソ-5-メトキシカルボニル-2-イソインドリニル) シクロヘキシルアミン塩酸塩 (表 15 9 の参考例 8-32) を得た。

参考例 8-33~8-34

- 塩化トリメリト酸無水物 1.0 g のメチレンクロライド 10 ml 溶液に、氷冷下ピロリジン 354 mg とトリエチルアミン 577 mg を加えて、室温で 2 時間攪拌した。反応液に水を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することにより、4- (1-ピロリジニル) カルボニルフタル酸無水物 1.09 g を得た。この化合物を 3-ニトロフタル酸無水物に代わる原料として用い、参考例 8-25 と同様に処理して、trans-4- (1,3-ジオキソ-5- (1-ピロリジニル) カルボニル-2-イソインドリニル) シクロヘキシルアミン塩酸塩 (表 9 の参考例 8-33) を得た。

また、前記同様にして表9の参考例8-34の化合物を得た。

参考例8-35

- (1) trans-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ)シクロヘキサン-1-カルボン酸 15.00 g の塩化メチレン 150 ml 中の懸濁液に塩化チオニル 5.92 ml を加え、4時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、塩化メチレンを加えて減圧濃縮する操作を2回行ない、trans-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸クロリドを得た。
- (2) 前記(1)で得られた化合物を塩化メチレン 70 ml の溶液とし、濃アンモニア水 60 ml-水 120 ml の水溶液を氷冷下で滴下した。室温で30分攪拌した後、析出する沈殿物を濾取し、水、2-プロパノール、およびイソプロピルエーテルで洗浄することにより、trans-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-1-シクロヘキサンカルボキサミド 14.17 g を得た。
- (3) 前記(2)で得られた化合物 7.00 g のアセトニトリル 140 ml 懸濁液に塩化チオニル 5.54 ml を加え、30分間加熱還流した。反応液を減圧濃縮後、アセトニトリルを加え、さらに減圧濃縮して得られた残渣固体にジイソプロピルエーテルを加え、濾取することにより、trans-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-1-シクロヘキサンカルボニトリル 6.14 g を得た。
- (4) 前記(3)項で得られた化合物 1.20 g のエタノール 24 ml 中の懸濁液に氷-食塩冷却下で塩化水素ガスを、原料化合物が一旦溶解し、再び沈殿が析出するまで流入した。この反応液を室温で14時間攪拌し、減圧濃縮した。得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで2回抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮することにより、trans-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)シクロヘキサン-1-イミジン酸エチルエステル 0.93 g を得た。
- (5) 前記(4)で得られた化合物 929 mg のエタノール 6 ml-水 1 ml 中の溶液に塩化アンモニウム 163 mg を加え室温で9時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、トルエンを加えて減圧濃縮する操作を2回行なう。得られた残渣固体にエタノール 0.3 ml-エーテル 20 ml を加え、濾取することにより、trans-4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-1-シクロヘキサンカルボキサ

ミジン・塩酸塩 859 mg を得た。

(6) 前記 (5) 項で得られた化合物 (500 mg) を出発物質とし、Schmidt. らの方法 (Schmidt. H. W. ら, J. Heterocycl Chem., 第 24 巻, 第 1305 頁, 1987 年) に従い、エトキシエチレンマロノニトリルと反応させて、trans-1- (ベン  
5 ジルオキシカルボニルアミノ) -4- (4-アミノ-5-シアノピリミジン-2-イル)  
シクロヘキサノール (186 mg) を得た。

(7) 前記 (6) 項で得られた化合物 174 mg のアセトニトリル 7 ml 中の懸濁液に氷冷下ヨウ化トリメチルシリル 282  $\mu$ l を加え室温で 1 時間攪拌した。反応液に氷水を加え、クロロホルムで洗浄後、水層に炭酸カリウムを加えて飽和  
10 させ、クロロホルムで 3 回抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、  
減圧濃縮することにより、trans-4- (4-アミノ-5-シアノピリミジン-2-イル)  
シクロヘキシルアミン (表 9 の参考例 8-35) 105 mg を得た。

#### 参考例 8-36

trans-4- (ベンジルオキシカルボニルアミノ) -1-シクロヘキサノールカルボキ  
15 サミジン・塩酸塩 (参考例 8-35 (5) 項の化合物) (348 mg) を出発物質  
とし、Libman らの方法 (J. Chem. Soc., 第 2305 頁, 1952 年) に従ってアセ  
チルアセトンと反応させることにより、trans-1-ベンジルオキシカルボニルア  
ミノ-4- (4,6-ジメチルピリミジン-2-イル) シクロヘキサノール (220 mg) を得た。  
この化合物 (205 mg) を、参考例 8-35 の (7) 項と同様にヨウ化トリメチ  
20 ルシリルで処理することにより、trans-4- (4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)  
シクロヘキシルアミン (表 9 の参考例 8-36) (129mg) を得た。

#### 参考例 8-37 ~ 8-39

N-tert-ブトキシカルボニル-trans-1,4-シクロヘキサジアミン 500 mg,  
1,4-ジクロロブタン 326 mg, 炭酸カリウム 805 mg, ヨウ化ナトリウム 70 mg,  
25 およびエタノール-水 (8 ml-2 ml) の混合物を 90°C で 12 日間攪拌した。反  
応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無  
水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルフラッ  
シュカラムクロマトグラフィー (溶媒: クロロホルム-メタノール-アンモニ  
ア水=100 / 5 / 0.5 から 100 / 10 / 0.5) で精製することにより、N-tert-



プトキシカルボニル-trans-4- (1-ピロリジニル) シクロヘキシルアミン 453 mg  
を得た。

この化合物を、酸性条件下で脱保護処理することにより、trans-4- (1-ピロリジニル) シクロヘキシルアミン (表9の参考例8-37) を得た。

- 5     また、前記と同様にして、表9の参考例8-38～8-39の化合物を得た。  
参考例8-40

trans-4- (tert-プトキシカルボニルアミノ) シクロヘキサンカルボン酸 10g  
と 2-クロロ-3-アミノピリジン 7.93g、1- (3-ジメチルアミノプロピル) -3-エチ  
ルカルボジイミド塩酸塩 10.2g、4-ジメチルアミノピリジン 6.5g、及びN,N-  
10     ジメチルホルムアミド 180mLの混合物を室温で15時間攪拌した。反応液に炭  
酸水素ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出した。  
抽出液を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減  
圧留去することにより、trans-4-tert-プトキシカルボニルアミノ-N- (2-ク  
ロロ-3-ピリジニル) シクロヘキサンカルボキサミドを得た。

- 15     参考例8-41

trans-4-tert-プトキシカルボニルアミノ-N- (2-クロロ-3-ピリジニル) シク  
ロヘキサンカルボキサミド (参考例8-40) 500 mg、2,4-ビス (4-メトキシ  
フェニル) -1,3-ジチオ 2,4-ジホスフェタン-2,4-ジスルフィド 858 mg、及びテ  
トラヒドロフラン 10 mLの混合物を60度で18時間攪拌した。不溶物を濾別し  
20     た後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロ  
マトグラフィー (溶媒: クロロホルム-メタノール 50:1) で精製した。

得られた粗結晶をエタノール 5 mLに懸濁し、4N-塩酸エタノール溶液 10 mL  
を加え1.5時間加熱還流した。エタノールを減圧留去した後、残渣を水に溶  
解し、エーテルで洗浄した。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性とした後、  
25     クロロホルムで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリ  
ウムで乾燥後、溶媒を減圧留去することにより、trans-4- (チアゾロ [5,4-b]  
ピリジン-2-イル) シクロヘキシルアミン (表9の参考例8-41) 195 mgを  
得た。

参考例8-42

trans-4- (ベンジルオキシカルボニルアミノ) シクロヘキサンカルボン酸と、2-アミノフェノールを前記参考例 8-40 と同様に処理して、trans-4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-N- (2-ヒドロキシフェニル) シクロヘキサンカルボキサミドを得た。

- 5 この化合物 300 mg、ピリジニウム-p-トルエンスルホナート 286mg、メタノール 6 mL、及び 1, 2-ジクロロメタン 6 mL の混合物を 48 時間加熱還流した。反応液に水、酢酸エチルを加え有機層を分離した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶媒: クロロホルム) で精製した。
- 10 この化合物 150 mg、10%パラジウム炭素 30mg、及びメタノール 7.5 mL の混合物を水素雰囲気下 (1 気圧) 室温にて 2 時間攪拌した。触媒を濾去し、濾液を濃縮することにより、trans-4- (ベンゾ [d] [1, 3] オキサゾール-2-イル) シクロヘキシルアミン (表 9 の参考例 8-42) 63 mg を得た。

参考例 8-43

- 15 (1) 水素化ホウ素ナトリウム 0.74g をテトラヒドロフラン 35ml に懸濁し、ここに氷冷下、三フッ化ホウ素ジエチル錯体を加えた。氷冷下そのまま 30 分攪拌した後、trans-4- (ベンジルオキシカルボニルアミノ) シクロヘキサンカルボン酸 3.60 g のテトラヒドロフラン 90 ml 溶液を氷冷下加えた。室温で 2 時間攪拌した後、反応液を氷水にあげ、クロロホルムで抽出した。抽出液を水
- 20 および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をジイソプロピルエーテルに懸濁し、濾取することで N-ベンジルオキシカルボニル-trans-4- (ヒドロキシメチル) シクロヘキシルアミンを得た。
- (2) 上記 (1) で得られた化合物 1.95g とジメチルスルホキシド 1.45g のジクロロメタン 35ml 溶液に -78℃ にて塩化オギザリル 0.81ml を加えた。-45℃ に
- 25 て 2 時間攪拌した後、-78℃ に冷却し、トリエチルアミン 5.62g のジクロロメタン 5ml 溶液を加え、室温に昇温後 2 時間攪拌した。反応液を水、塩酸水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=4:1) で精製し trans-4- (ベンジルオキシカルボニルアミノ) シクロヘキサンカルバ

ルデヒドを得た。

(3) 塩化チオニル 512  $\mu$ L のジクロロメタン 4 mL 溶液にピリジン 568  $\mu$ L のジクロロメタン 4 mL 溶液を氷冷下滴下し、次いで、前記 (2) で得られた化合物 1.53 g を加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した後、2-アミノベン  
5   ンジルアミン 7.15 mg、次いで酢酸ナトリウム 961 mg の水 15 mL 溶液を加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した後、ジクロロメタンを減圧留去した。残留混合物に 10%-水酸化ナトリウム水溶液を加えアルカリ性とし、室温で 30 分攪拌した後、クロロホルムで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣、及び、2,3-ジ  
10   クロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン 2.66 g、トルエン 75 mL の混合物を室温で 14 時間攪拌した。反応混合物をクロロホルムで希釈し、10%-水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー  
15   （溶媒：クロロホルム）で精製し、更に得られた残渣をイソプロピルエーテル-ヘキサンの混合溶媒に懸濁し、析出した沈殿を濾取した。

この化合物 362 mg をアセトニトリル 7 mL に溶解した。氷冷下、トリメチルシリルヨージド 427  $\mu$ L を滴下し、室温で 15 分攪拌した。反応混合物にメタノール、水を加えた後、クロロホルムで洗浄した。水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性とした後、クロロホルムで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗  
20   浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去することにより、trans-4-（キナゾリン-2-イル）シクロヘキシルアミン（表 9 の参考例 8-43）220 mg を得た。

#### 参考例 8-44

trans-4-（ベンジルオキシカルボニルアミノ）シクロヘキサンカルボン酸と、  
25   3-（アミノメチルカルボニル）ピリジンを前記参考例 8-40 と同様に処理して、trans-4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-N-（3-ピリジルカルボニルメチル）シクロヘキサンカルボキサミドを得た。

この化合物 600 mg、オキシ塩化リン 283  $\mu$ L、及び N,N-ジメチルホルムアミド 9 mL の混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、重曹水で

アルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をジエチルエーテルに懸濁し、析出した沈殿を濾取した。

この化合物 350 mg、10%パラジウム炭素 70mg、及びメタノール 17.5 mL の混合物を水素雰囲気下（1 気圧）室温にて 20 時間攪拌した。触媒を濾去し、濾液を濃縮することにより、trans-4-〔5-（3-ピリジル）-1,3-オキサゾール-2-イル〕シクロヘキシルアミン（表 9 の参考例 8-44）211 mg を得た。

参考例 8-45～8-56

4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチルシクロヘキサノン（参考例 6-1 の化合物（3））と、対応原料化合物（アミン化合物）を、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムの存在下に、室温で 16 時間攪拌して反応させた後、酸処理を行って保護基（tert-ブトキシカルボニル基）を除去することにより、表 9 の参考例 8-45～8-56 の化合物を得た。

参考例 8-57～8-59

t-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチル-*r*-1-シクロヘキシルアミン（前記参考例 6-1 の（5）項で得られた化合物）300 mg をテトラヒドロフラン 2 mL、ホルマリン 0.5 mL の混合溶媒に溶解したものに、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 418 mg を加え、室温で 16 時間攪拌した後、10%水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：クロロホルム-メタノール-アンモニア水（50:1:0.1→10:1:0.1））で精製した。

この化合物を 4N 塩酸-ジオキサン 2 mL、エタノール 2 mL 中で 8 時間攪拌後、反応液を濃縮し、10%水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去することにより、t-4-ジメチルアミノ-1-メチル-*r*-1-シクロヘキシルアミン（表 9 の参考例 8-57）55 mg を得た。

また、同様にして、表 9 の参考例 8-58～8-59 の化合物を得た。

参考例 9-1～9-3

トリホスゲン 1.04g の塩化メチレン 10ml 溶液に、N-エトキシカルボニル  
ピペラジン 1.59g およびトリエチルアミン 1.4ml の塩化メチレン 10ml 溶液  
を氷冷下に加え、そのまま 15 分撹拌した。

これに、4-tert-ブトキシカルボニルアミノピペリジン 1.00g およびト  
5 エチルアミン 0.77ml の塩化メチレン 10ml 溶液を氷冷下に加え、室温で終夜撹  
拌した。反応液を氷水にあげ、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水  
で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲ  
ルフラッシュカラムクロマトグラフィー（溶媒；酢酸エチル：ヘキサン= 4：  
1）で精製し、4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-（4-エトキシカルボニル  
10 -1-ピペラジニル）カルボニルピペリジン 0.94g を得た。

この化合物 0.60g を塩化メチレン 6 ml に溶解し、トリフルオロ酢酸 2 ml を  
加え室温で 3 時間撹拌した。溶媒を減圧留去し、残渣を NH シリカゲルフラッ  
シュカラムクロマトグラフィー（溶媒；クロロホルム：メタノール= 100：1）  
で精製し、4-アミノ-1-（4-エトキシカルボニル-1-ピペラジニル）カルボニル  
15 ピペリジン（表 10 の参考例 9-1） 0.42g を得た。

また、4-tert-ブトキシカルボニルアミノピペリジンおよび対応原料化合物  
を用い、前記と同様に処理して、表 10 の参考例 9-2～9-3 の化合物 を  
得た。

#### 参考例 9-4～9-5

20 （1）水酸化カリウム水溶液（4 g KOH / 10 ml 水）とエーテル 27 ml の懸濁  
液に N-ニトロソメチルウレアを氷冷下滴下した。滴下終了後、反応液のエーテ  
ル層を分取し、水酸化カリウムを加え、冷蔵庫で 3 時間放置した。このジアゾ  
メタンのエーテル溶液に、trans-4-（ベンジルオキシカルボニルアミノ）シク  
ロヘキサンカルボン酸クロリド（参考例 8-35（1）項で得られた化合物）  
25 2.00 g を徐々に加え、室温で 2 時間撹拌した。析出した結晶を濾取し、エーテ  
ルで洗浄することにより、N-ベンジルオキシカルボニル-trans-4-（ジアゾア  
セチル）シクロヘキシルアミン 1.63 g を得た。

（2）前記（1）で得られた化合物 800 mg のジオキサン 8 ml 懸濁液に、モル  
ホリンおよび硝酸銀の水溶液（100 mg / 1 ml）を加え、室温で 1 時間、つい

で 60°C で 30 分間攪拌した。反応液を室温に戻した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をエーテルに懸濁し、析出した沈殿を濾取することにより、N-ベンジルオキシカルボニル-trans-4- (モルホリノカルボ

5 ニルメチル) シクロヘキシルアミン 741 mg を得た。

この化合物 (350 mg) と 10%パラジウム炭素 70mg のメタノール 4 ml 懸濁液を水素雰囲気下、室温常圧にて 3 時間攪拌した。触媒を濾去し、濾液を濃縮することにより、trans-4- (モルホリノカルボニルメチル) シクロヘキシルアミン (表 10 の参考例 9-4) を得た。

10 (3) 前記 (1) で得られた化合物 1.00 g の塩化メチレン 10 ml 溶液に氷冷下 1N 塩酸エーテル溶液 10 ml を加え、室温にて 4 時間攪拌した。反応液に飽和重曹水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して、N-ベンジルオキシカルボニル-trans-4- (クロロアセチル) シクロヘキシルアミンを得た。

15 この化合物 (400 mg)、モルホリン 1.12 g および塩化メチレン 6 ml の混合溶液を室温で終夜攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をエーテルに懸濁し、析出した沈殿を濾取することにより、N-ベンジルオキシカルボニル-trans-4- (モルホリノメチルカルボニル) シク

20 ロヘキシルアミン 417 mg を得た。

この化合物と 10%パラジウム炭素 72mg のメタノール 4 ml 懸濁液を水素雰囲気下、室温常圧にて 1 時間攪拌した。触媒を濾去し、濾液を濃縮することにより、trans-4- (モルホリノメチルカルボニル) シクロヘキシルアミン (表 10 の参考例 9-5) を得た。

25 参考例 9-6 ~ 9-7

文献 (Johnston ら、J. Med. Chem.、1971 年、第 14 巻、第 600-614 頁) 記載の方法に従い、trans-4-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチル・塩酸塩 (参考例 9-6) 及び cis-4-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチル・塩酸塩 (参考例 9-7) を合成した。

## 参考例 9-8~9-12

trans-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサノール 1.0 g  
とベンジルブロミド 873 mg のテトラヒドロフラン 6 mL 溶液に 60%水素化ナ  
トリウム 204 mg を徐々に加え、さらにジメチルスルホキシド 0.5 mL を加え  
5 した後、70℃で2時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、クロロホルムで抽出し  
た。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を  
減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ヘキサン  
-酢酸エチル（4:1））に供し、得られた粉末結晶を酢酸エチル-ヘキサン混合溶  
液に懸濁し濾取することで、trans-1-tert-ブトキシカルボニルアミノ  
10 4-(ベンジルオキシ)シクロヘキサンを得た。

この化合物のエタノール懸濁液に 2 N 塩酸-ジオキサン溶液を加え、室温で  
18 時間攪拌して脱保護することにより、trans-4-(ベンジルオキシ)シク  
ロヘキシルアミン・塩酸塩（参考例 9-8）を得た。

また、対応原料化合物を用い、前記と同様にして、表 10 の参考例 9-9~  
15 9-12 の化合物を得た。

## 参考例 9-13

N-tert-ブトキシカルボニル-trans-4-(2-プロペン-1-イルオキシ)  
シクロヘキシルアミン（参考例 9-11 の化合物）204 mg をメタノール 10  
ml に溶解した。10%パラジウム炭素 44 mg を加え、常圧の水素雰囲気下、室温  
20 で2日間攪拌した。触媒をろ去後、溶媒を留去し、残渣をトリフルオロ酢酸 2 ml  
中で3時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣に 10%水酸化ナトリウム水溶液を加  
え、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留  
去することにより、trans-4-(プロポキシ)シクロヘキシルアミン（表 1  
0 の参考例 9-13）102 mg を得た。

## 25 参考例 9-14~9-29

(1) 水素化ホウ素ナトリウム 9.33g をテトラヒドロフラン 200 ml に懸濁  
し、ここに氷冷下、三フッ化ホウ素ジエチル錯体を加えた。氷冷下そのまま 30  
分攪拌した後、trans-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサンカ  
ルボン酸 40g のテトラヒドロフラン 150 ml 溶液を氷冷下加えた。室温で 4

時間攪拌した後、反応液を氷水にあげ、クロロホルムで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、N-tert-ブトキシカルボニル-trans-4-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシルアミン 20g を得た。

- 5 (2) 上記 (1) で得られた化合物および対応原料化合物を用い、参考例 9-8 と同様にして、表 10 の参考例 9-14 ~ 9-29 の化合物を得た。

参考例 9-30 ~ 9-33

- (1) trans-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサノール 5.00 g の塩化メチレン懸濁液にトリエチルアミン 4.86 ml、メタンスルホンクロロド 3.09 g を 0℃ で加え 10 分間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチル-イソプロピルエーテル混合溶媒に懸濁し、濾取することで trans-4-tert-ブトキシカルボニルアミノシクロヘキシルメタンスルホナート 6.19 g を得た。
- 10 (2) 2-メルカプトピリジン-5-カルボニトリルのジメチルホルムアミド 10 ml 溶液に、60%水素化ナトリウム 0.818 g を氷冷下に加え室温で 1 時間攪拌した。これに前記 (1) で得られた化合物 2.00 g を加え室温で終夜、80℃ で 8 時間攪拌し、放冷して室温に戻した。反応液に水、酢酸エチルを加え有機層を分離し、抽出液を水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶媒: 酢酸エチルヘキサン (1:6)) で精製し、cis-1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-(5-シアノ-2-ピリジルチオ)シクロヘキサン 0.977 g を得た。
- 15 20

- この化合物 0.977 g をクロロホルムに溶解し、4N-塩酸ジオキサン溶液 4 ml を加え、室温にて 4 時間攪拌した。反応液に少量のメタノールを加え目的物を結晶化させた後、溶媒を濃縮乾固した。残渣をメタノール: ジイソプロピルエーテルの混合溶媒に懸濁し、濾取することで、cis-4-(5-シアノ-2-ピリジルチオ)シクロヘキシルアミン (表 10 の参考例 9-30) 0.787 g を得た。
- 25

また、対応原料化合物を用い、前記と同様にして、表 10 の参考例 9-31



～9-33の化合物を得た。

参考例10-1

(1) 5-ニトロイソインドリン 42.8gを炭酸カリウム水溶液(炭酸カリウム 108g、水 200ml)に加えた懸濁液へ、塩化クロロアセチル 31.2mlの酢酸エチル 200ml溶液を 0℃にて 1時間かけて滴下した。0℃にてさらに 45分間搅拌後、析出物を濾取した。得た固体を酢酸エチル中で活性炭処理を行った後、再結晶することにより 2-クロロアセチル-5-ニトロイソインドリンを得た。

(2) 前記(1)で得られた化合物 1.21g、N-tert-ブトキシカルボニル-trans-1,4-シクロヘキサンジアミン 1.07gおよび炭酸カリウム 1.39gをN,N-ジメチルホルムアミド 10ml中室温で 20時間搅拌した。反応液を水に注ぎ析出する固体を濾取、水洗、乾燥した後シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒、クロロホルム-メタノール=98:2~95:5)で精製することにより、N-tert-ブトキシカルボニル-trans-4-[(5-ニトロ-2-イソインドリニル)カルボニルメチルアミノ]シクロヘキシルアミンを得た。この化合物 284mgをトリフルオロ酢酸 3mlに溶解し室温で 2時間搅拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣を 10%水酸化ナトリウムで塩基性にした後クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧濃縮することにより、trans-4-[(5-ニトロ-2-イソインドリニル)カルボニルメチルアミノ]シクロヘキシルアミン(表11の参考例10-1)を得た。

参考例10-2~10-13

N-tert-ブトキシカルボニル-trans-1,4-シクロヘキサンジアミン 1g、3-ピリジンカルボン酸 632mg、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド 1.07g、及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 757mg、のN,N-ジメチルホルムアミド 10ml溶液を室温で 24時間搅拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をジエチルエーテルで洗浄することにより、N-tert-ブトキシカルボニル-trans-4-(3-ピリジルカルボニルアミノ)シクロヘキシルアミンを得た。この化合物 1.27gと 15%塩酸-エタノール溶液 13ml

の混合物を 50℃で 2 時間攪拌した。冷却後、析出物を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄することにより、trans-4-(3-ピリジルカルボニルアミノ)シクロヘキシルアミン・2 塩酸塩(表 11 の参考例 10-2) 1.12 g を得た。

- 5     また、対応原料化合物を用い、同様に、表 11 の参考例 10-3~10-4 の化合物を得た。

また、t-又は c-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチル-r-1-シクロヘキシルアミン(参考例 6-1 (5) 項または(6) 項の化合物)と対応原料化合物を用い、同様に、表 11 の参考例 10-5~10-10  
10    の化合物を得た。(但、生成する塩酸塩を炭酸カリウム水溶液で処理してフリー体とした。)

また、t-又は c-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ヒドロキシメチル-r-1-シクロヘキシルアミン(参考例 6-2)と対応原料化合物を用い、同様に、表 11 の参考例 10-11~10-13 の化合物を得た。

- 15    参考例 10-14~10-17

(1) 4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサノン 16.93 g と N-メチルベンジルアミン 10.55 ml の塩化メチレン 160 ml 溶液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 19.08 g を氷冷化で加え、室温で 14 時間攪拌した。反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液  
20    を水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をヘキサンに懸濁し、濾取した。この母液を濃縮し、残渣を NH-シリカゲルクロマトグラフィー(溶媒:ヘキサン-酢酸エチル(97:3-83:17))で精製し、さらに残渣をヘキサンに懸濁して濾取することで、先に濾取したものと合わせて、N'-ベンジル-N-tert-ブトキシカルボニル-N'-メチル-trans-1,4-シクロヘキサンジアミン 13.55 g を得た。  
25    この化合物 13.53 g と水酸化パラジウム-炭素 2.00 g のメタノール中の懸濁液を常圧、室温で 5 時間かけて接触水素添加した。触媒を濾去し、濾液を減圧濃縮することにより、N-tert-ブトキシカルボニル-N'-メチル-trans-1,4-シクロヘキサンジアミン 9.93 g を得た。

(2) 前記(1)で得られた化合物 500 mg、2-ピラジニカルボン酸 326 mg、  
1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 355 mg、O-ベンゾトリアゾール-1-イル-  
N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート 997 mg、N-  
メチルモルホリン 578  $\mu$ l、および N,N-ジメチルホルムアミド 11 ml の混合物  
5 を室温で 14 時間攪拌した。反応液に水、次いで飽和炭酸水素ナトリウム水溶  
液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、  
水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し  
た。

得られた残渣をジイソプロピルエーテルに懸濁し、濾取することにより、N  
10 -tert-ブトキシカルボニル-N'-メチル-N-(2-ピラジニカルボニル)-  
trans-1,4-シクロヘキサンジアミンを得た。

ついで、この化合物 420 mg をジオキサン 6 ml に溶解し、4N 塩酸-ジオキサ  
ン 5 ml を加えて室温で 15 時間攪拌した。反応液をエーテルで希釈し、析出し  
た沈殿を濾取、エーテル洗浄することにより粉末を得た。得られた粉末を水に  
15 溶解した水溶液を炭酸カリウムで飽和し、クロロホルムで抽出した。抽出液を  
無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去することにより、N-メチル-  
N-(2-ピラジニカルボニル)-trans-1,4-シクロヘキサンジアミン(表  
11 の参考例 10-14)を得た。

また、(1)で得られた化合物および対応原料化合物(カルボン酸化合物)  
20 を用い前記と同様にして、表 11 の参考例 10-15~10-17 の化合物を  
得た。

参考例 10-18~10-20

N-tert-ブトキシカルボニル-N'-メチル-trans-1,4-シクロヘキサ  
ンジアミン(参考例 10-14 の(1)) 500 mg とトリエチルアミン 763  $\mu$ l  
25 の塩化メチレン溶液にメタンスルホンクロリド 254  $\mu$ l を加え、室温で 14  
時間攪拌した。反応液に水、次いで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢  
酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和  
食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた  
残渣をジイソプロピルエーテルに懸濁し、濾取することにより、N-tert-ブ

トキシカルボニル-N'-メチル-N'-メチルスルホニル-trans-1,4-シクロヘキサンジアミンを得た。ついで、この化合物を、塩酸で処理して、N-メチル-N-メチルスルホニル-trans-1,4-シクロヘキサンジアミン（表1の参考例10-18）を得た。

- 5      また、対応原料化合物（塩化物）を用い、前記と同様にして、表11の参考例10-19～10-20の化合物を得た。

以下の表1～表11には、上記実施例および参考例の化合物の化学構造式および物性値などを示す。（表中、「Me」はメチル基を表す。また、表中、MS・APCI（m/z）は、質量分析値（大気圧化学イオン化マスペクトル）を表す。）

10

表 1

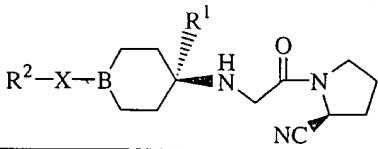

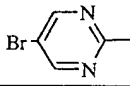
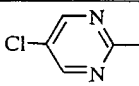
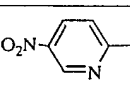
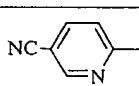
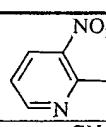
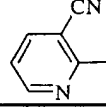
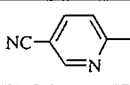
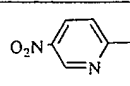

					
実施例 番号	R <sup>2</sup> -X-	B	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
1-1		N	H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 315 [M+H] <sup>+</sup>
1-2		N	H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 499 [M+H] <sup>+</sup>
1-3		N	H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 349 [M+H] <sup>+</sup>
1-4		N	H	2HCl	淡黄色粉末 MS・APCI(m/z): 359 [M+H] <sup>+</sup>
1-5		N	H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 339 [M+H] <sup>+</sup>
1-6		N	H	2HCl	黄色粉末 MS・APCI(m/z): 359 [M+H] <sup>+</sup>
1-7		N	H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 339 [M+H] <sup>+</sup>
1-8		N	Me	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 353 [M+H] <sup>+</sup>
1-9		N	Me	2HCl	黄色粉末 MS・APCI(m/z): 373 [M+H] <sup>+</sup>
1-10		N	Me	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 353 [M+H] <sup>+</sup>

表 1 (続き)

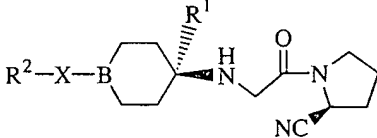


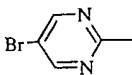

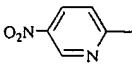
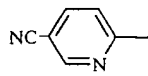
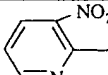



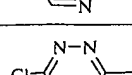
					
実施例 番号	R <sup>2</sup> -X-	B	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
1-11		N	Me	2HCl	黄色粉末 MS・APCI(m/z): 329 [M+H] <sup>+</sup>
1-12		N	Me	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 329 [M+H] <sup>+</sup>
1-13		N	Me	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 407, 409 [M+H] <sup>+</sup>
1-14		N	Me	2HCl	黄色粉末 MS・APCI(m/z): 329 [M+H] <sup>+</sup>
1-15		N	CH <sub>2</sub> OMe	2HCl	黄色粉末 MS・APCI(m/z): 403[M+H] <sup>+</sup>
1-16		N	CH <sub>2</sub> OMe	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 383[M+H] <sup>+</sup>
1-17		N	CH <sub>2</sub> OMe	2HCl	黄色粉末 MS・APCI(m/z): 403[M+H] <sup>+</sup>
1-18		N	CH <sub>2</sub> OMe	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 383[M+H] <sup>+</sup>
1-19		N	CH <sub>2</sub> OMe	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 359[M+H] <sup>+</sup>
1-20		N	CH <sub>2</sub> OMe	2HCl	黄色粉末 MS・APCI(m/z): 359[M+H] <sup>+</sup>
1-21		N	CH <sub>2</sub> OMe	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 393 [M+H] <sup>+</sup>

表 1 (続き)

実施例 番号	R <sup>2</sup> -X-	B	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
1-22		N	CH <sub>2</sub> OMe	2HCl	黄色粉末 MS・APCI(m/z) : 359 [M+H] <sup>+</sup>
1-23		N	CH <sub>2</sub> OH	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 369[M+H] <sup>+</sup>
1-24		N	CH <sub>2</sub> OH	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 345[M+H] <sup>+</sup>
1-25		N	CH <sub>2</sub> OH	2HCl	黄色粉末 MS・APCI(m/z) : 345[M+H] <sup>+</sup>
1-26		N	CH <sub>2</sub> OH	2HCl	黄色粉末 MS・APCI(m/z) : 389 [M+H] <sup>+</sup>
1-27		N	CH <sub>2</sub> OH	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 369 [M+H] <sup>+</sup>
1-28		N	CH <sub>2</sub> OH	2HCl	黄色粉末 MS・APCI(m/z) : 389 [M+H] <sup>+</sup>
1-29		CH	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 381 [M+H] <sup>+</sup>
1-30		CH	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 367 [M+H] <sup>+</sup>

表 1 (続き)

実施例 番号	R <sup>2</sup> -X-	B	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
1-31		CH	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 426 [M+H] <sup>+</sup>
1-32		CH	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 395 [M+H] <sup>+</sup>
1-33		CH	H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 382 [M+H] <sup>+</sup>
1-34		CH	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 333 [M+H] <sup>+</sup>
1-35		CH	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 444 [M+H] <sup>+</sup>
1-36		CH	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 482 [M+H] <sup>+</sup>
1-37		CH	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 406 [M+H] <sup>+</sup>
1-38		CH	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 439 [M+H] <sup>+</sup>
1-39		CH	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 478 [M+H] <sup>+</sup>



表 1 (続き)

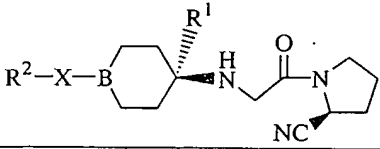
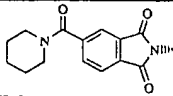
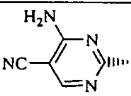
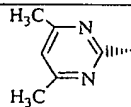


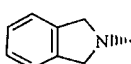
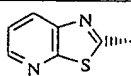
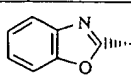
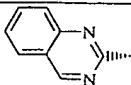
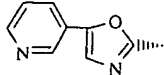
					
実施例 番号	R <sup>2</sup> -X-	B	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
1-40		CH	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 492 [M+H] <sup>+</sup>
1-41		CH	H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 354 [M+H] <sup>+</sup>
1-42		CH	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 342 [M+H] <sup>+</sup>
1-43		CH	H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 305[M+H]
1-44		CH	H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 321[M+H]
1-45		CH	H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 353[M+H]
1-46		CH	H	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 370[M+H] <sup>+</sup>
1-47		CH	H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 353[M+H] <sup>+</sup>
1-48		CH	H	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 364[M+H] <sup>+</sup>
1-49		CH	H	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 380[M+H] <sup>+</sup>

表 1 (続き)

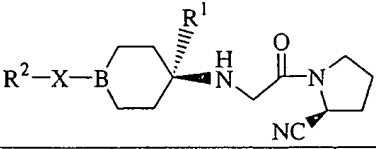
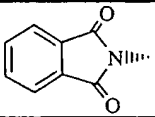
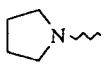
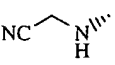
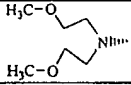
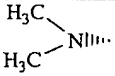
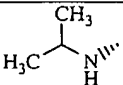
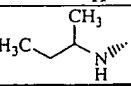
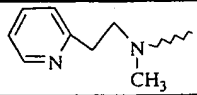
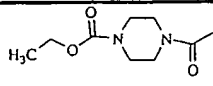
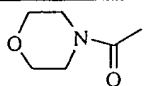
					
実施例 番号	R²-X-	B	R¹	塩	物性値など
1-50		CH	CH₂OH	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 411[M+H]⁺
1-51		CH	Me	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 319 [M+H]⁺
1-52		CH	Me	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 304
1-53		CH	Me	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 381
1-54		CH	Me	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 293
1-55		CH	Me	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 307
1-56		CH	Me	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 321
1-57		CH	Me	3HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 384 [M+H]⁺
1-58		N	H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI(m/z): 421
1-59		N	H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI(m/z): 350

表 1 (続き)

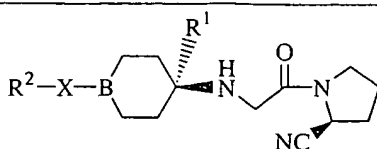
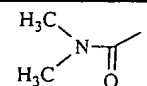
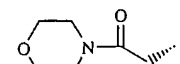
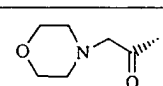
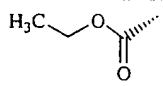
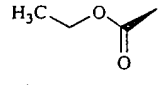
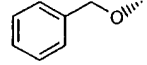
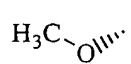
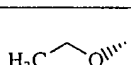
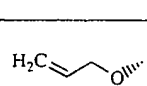
					
実施例 番号	R <sup>2</sup> -X-	B	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
1-60		N	H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI(m/z): 308
1-61		CH	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 363[M+H]
1-62		CH	H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 363[M+H]
1-63		CH	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 308 [M+H] <sup>+</sup>
1-64		CH	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 308[M+H] <sup>+</sup>
1-65		CH	H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 342
1-66		CH	H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 266
1-67		CH	H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 280
1-68		CH	H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 292

表 1 (続き)

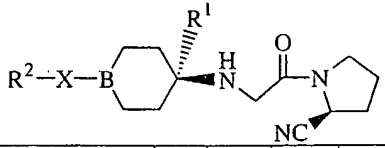
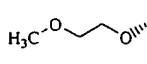
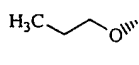
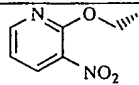
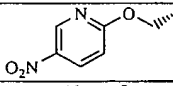
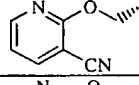
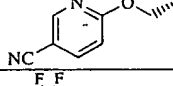
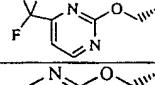
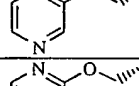
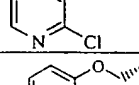
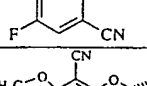
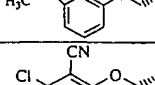
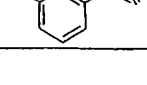
					
実施例 番号	R <sup>2</sup> -X-	B	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
1-69		CH	H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 310
1-70		CH	H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 294
1-71		CH	H	2HCl	無色精製粉末 MS・APCI(m/z): 388
1-72		CH	H	2HCl	無色精製粉末 MS・APCI(m/z): 388
1-73		CH	H	2HCl	無色精製粉末 MS・APCI(m/z): 368
1-74		CH	H	2HCl	無色精製粉末 MS・APCI(m/z): 368
1-75		CH	H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI(m/z): 412
1-76		CH	H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI(m/z): 344
1-77		CH	H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI(m/z): 378
1-78		CH	H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI(m/z): 385
1-79		CH	H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI(m/z): 397
1-80		CH	H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI(m/z): 401

表 1 (続き)

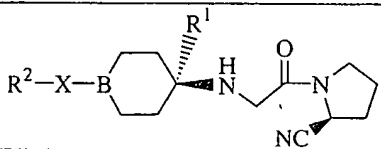
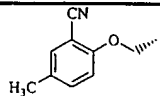
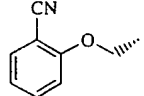
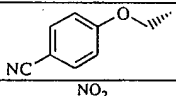
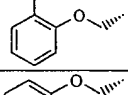
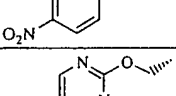
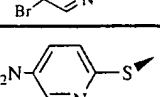
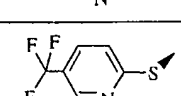
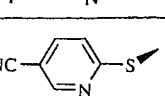
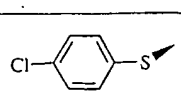
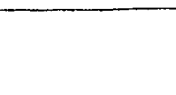
					
実施例 番号	R²-X-	B	R¹	塩	物性値など
1-81		CH	H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI(m/z): 381
1-82		CH	H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI(m/z): 367
1-83		CH	H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI(m/z): 367
1-84		CH	H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI(m/z): 387
1-85		CH	H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI(m/z): 387
1-86		CH	H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI(m/z): 423
1-87		CH	H	HCl	淡黄色粉末 MS・APCI(m/z): 390 [M+H]⁺
1-88		CH	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 413 [M+H]⁺
1-89		CH	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 370 [M+H]⁺
1-90		CH	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 378 [M+H]⁺

表 1 (続き)

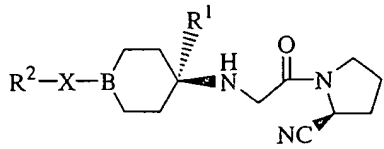
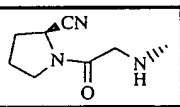
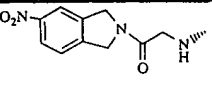
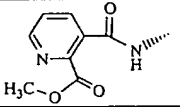
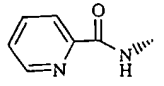
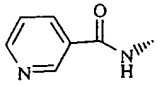
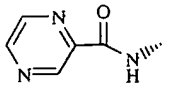
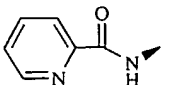
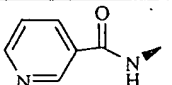
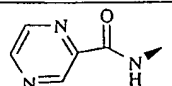
					
実施例 番号	R <sup>2</sup> -X-	B	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
1-91		CH	H	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 387 [M+H] <sup>+</sup>
1-92		CH	H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 455[M+H] <sup>+</sup>
1-93		CH	H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 414 [M+H] <sup>+</sup>
1-94		CH	Me	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 370[M+H] <sup>+</sup>
1-95		CH	Me	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 370[M+H] <sup>+</sup>
1-96		CH	Me	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 371[M+H] <sup>+</sup>
1-97		CH	Me	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 370[M+H] <sup>+</sup>
1-98		CH	Me	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 370[M+H] <sup>+</sup>
1-99		CH	Me	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 371[M+H] <sup>+</sup>

表 1 (続き)

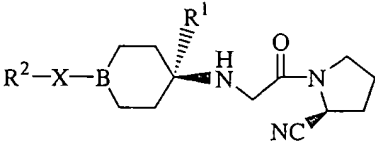
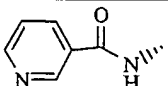
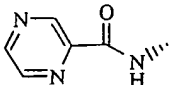
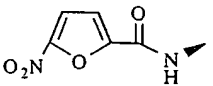
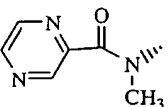
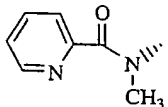
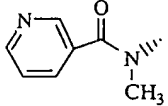
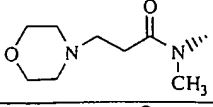
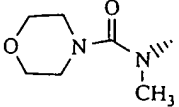
					
実施例 番号	R <sup>2</sup> -X-	B	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
1-100		CH	CH <sub>2</sub> OH	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 386[M+H] <sup>+</sup>
1-101		CH	CH <sub>2</sub> OH	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 387[M+H] <sup>+</sup>
1-102		CH	CH <sub>2</sub> OH	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 420[M+H] <sup>+</sup>
1-103		CH	H	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 371 [M+H] <sup>+</sup>
1-104		CH	H	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 370 [M+H] <sup>+</sup>
1-105		CH	H	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 370 [M+H] <sup>+</sup>
1-106		CH	H	2HCl	未精製粉末 MS・APCI(m/z): 406 [M+H] <sup>+</sup>
1-107		CH	H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 378 [M+H] <sup>+</sup>

表 1 (続き)

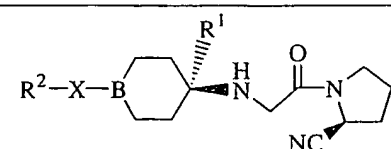
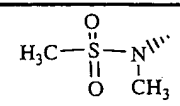
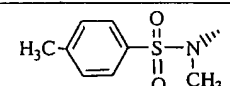
					
実施例 番号	R <sup>2</sup> -X-	B	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
1-108		CH	H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 343 [M+H] <sup>+</sup>
1-109		CH	H	HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 419 [M+H] <sup>+</sup>



表 2

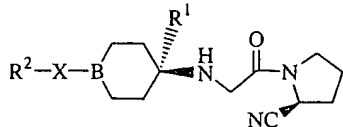
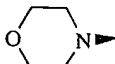
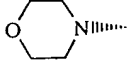
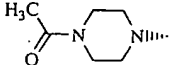
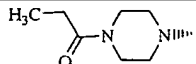
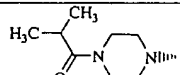
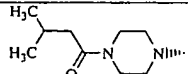
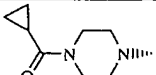
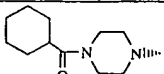
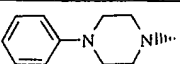
					
実施例 番号	R²-X-	B	R¹	塩	物性値など
2-1		CH	Me	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 335
2-2		CH	Me	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 335
2-3		CH	Me	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 376
2-4		CH	Me	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 390
2-5		CH	Me	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 404
2-6		CH	Me	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 418
2-7		CH	Me	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 402
2-8		CH	Me	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 444
2-9		CH	Me	2HCl	精製粉末 MS・APCI(m/z): 410

表 3

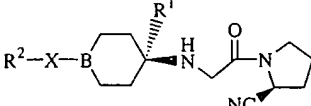
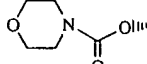
					
実施例 番号	R <sup>2</sup> -X-	B	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
3		CH	H	HCl	無色結晶 融点: 213°C~(分解)

表 4

実施例 番号	R <sup>2</sup> -X-	B	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
4-1		N	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 370 [M+H] <sup>+</sup>
4-2		N	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 356 [M+H] <sup>+</sup>
4-3		N	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 336 [M+H] <sup>+</sup>
4-4		N	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 337 [M+H] <sup>+</sup>
4-5		N	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 351 [M+H] <sup>+</sup>
4-6		N	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 295 [M+H] <sup>+</sup>
4-7		N	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 357 [M+H] <sup>+</sup>
4-8		N	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 391 [M+H] <sup>+</sup>
4-9		N	H	HCl	無色結晶 融点: 95-98°C
4-10		N	H	HCl	褐色粉末 MS・APCI(m/z): 403 [M+H] <sup>+</sup>

表 4 (続き)

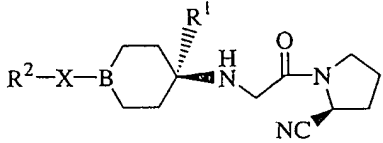
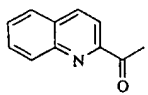
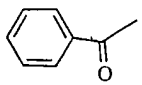
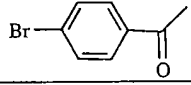
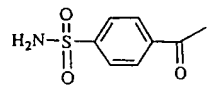
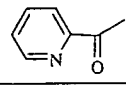
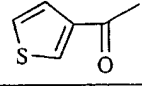
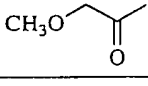
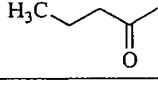
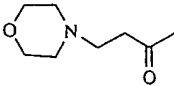
					
実施例 番号	R <sup>2</sup> -X-	B	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
4-11		N	H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 392 [M+H] <sup>+</sup>
4-12		N	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 341 [M+H] <sup>+</sup>
4-13		N	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 419 [M+H] <sup>+</sup>
4-14		N	H	フリ ー 体	無色結晶 融点: 135-140°C MS・APCI(m/z): 420 [M+H] <sup>+</sup>
4-15		N	H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 342 [M+H] <sup>+</sup>
4-16		N	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 347 [M+H] <sup>+</sup>
4-17		N	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 309 [M+H] <sup>+</sup>
4-18		N	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 307 [M+H] <sup>+</sup>
4-19		N	H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 378 [M+H] <sup>+</sup>

表 5

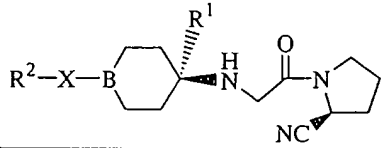
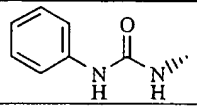
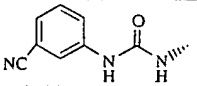
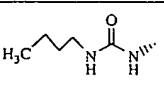
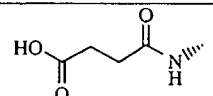
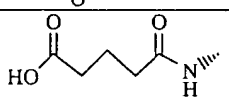
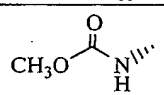
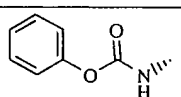
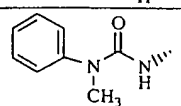
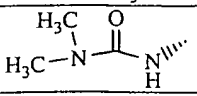
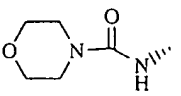
					
実施例 番号	R²-X-	B	R¹	塩	物性値など
5-1		CH	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 370 [M+H]⁺
5-2		CH	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 395 [M+H]⁺
5-3		CH	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 350 [M+H]⁺
5-4		CH	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): (ESI) 351 [M+H]
5-5		CH	H	HCl	褐色粉末 MS・APCI(m/z): (ESI) 363 [M+H]
5-6		CH	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 309 [M+H]⁺
5-7		CH	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 371 [M+H]⁺
5-8		CH	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 384 [M+H]⁺
5-9		CH	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 322 [M+H]⁺
5-10		CH	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 364 [M+H]⁺

表 5 (続き)

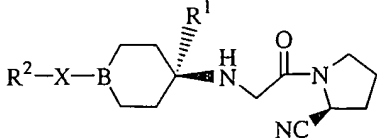
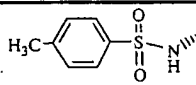
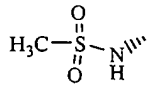
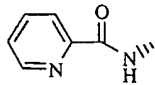
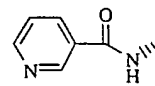
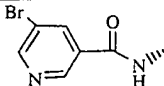
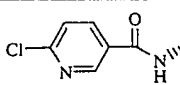
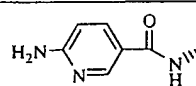
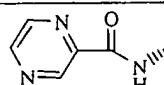
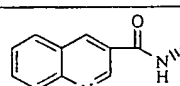
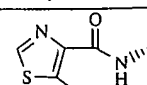
					
実施例 番号	R <sup>2</sup> -X-	B	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
5-11		CH	H	HCl	褐色粉末 MS・APCI(m/z): 405 [M+H] <sup>+</sup>
5-12		CH	H	HCl	褐色粉末 MS・APCI(m/z): 329 [M+H] <sup>+</sup>
5-13		CH	H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 356 [M+H] <sup>+</sup>
5-14		CH	H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 356[M+H] <sup>+</sup>
5-15		CH	H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 434, 436[M+H] <sup>+</sup>
5-16		CH	H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 390[M+H] <sup>+</sup>
5-17		CH	H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 371[M+H] <sup>+</sup>
5-18		CH	H	HCl	淡黄色粉末 MS・APCI(m/z): 357 [M;H] <sup>+</sup>
5-19		CH	H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 406[M+H] <sup>+</sup>
5-20		CH	H	HCl	褐色粉末 MS・APCI(m/z): 376[M+H] <sup>+</sup>

表 5 (続き)

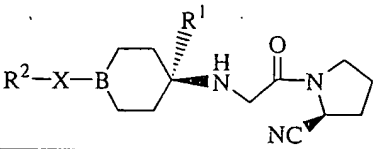
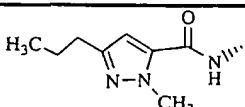
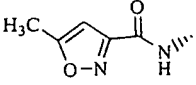
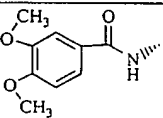
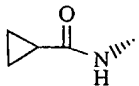
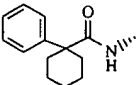
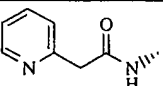
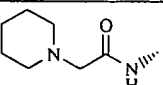
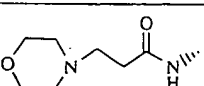
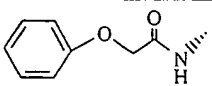
					
実施例 番号	R <sup>2</sup> -X-	B	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
5-21		CH	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 401[M+H] <sup>+</sup>
5-22		CH	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 360 [M+H] <sup>+</sup>
5-23		CH	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 415[M+H] <sup>+</sup>
5-24		CH	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 319[M+H] <sup>+</sup>
5-25		CH	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 437[M+H] <sup>+</sup>
5-26		CH	H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 370 [M+H] <sup>+</sup>
5-27		CH	H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 376 [M+H] <sup>+</sup>
5-28		CH	H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 392 [M+H] <sup>+</sup>
5-29		CH	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 385 [M+H] <sup>+</sup>

表 5 (続き)

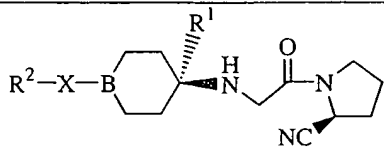
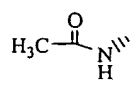
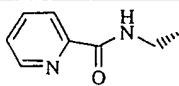
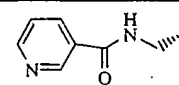
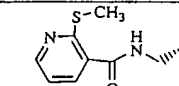
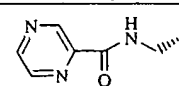
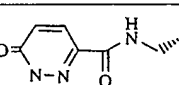
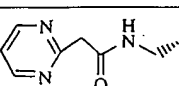
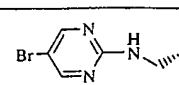
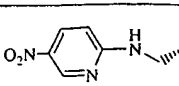
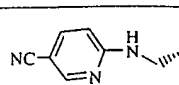
					
実施例 番号	R <sup>2</sup> -X-	B	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
5-30		CH	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 293 [M+H] <sup>+</sup>
5-31		CH	H	2HCl	無色アモルファス MS・APCI(m/z): 370[M+H] <sup>+</sup>
5-32		CH	H	2HCl	無色アモルファス MS・APCI(m/z): 370[M+H] <sup>+</sup>
5-33		CH	H	2HCl	無色アモルファス MS・APCI(m/z): 416[M+H] <sup>+</sup>
5-34		CH	H	HCl	無色アモルファス MS・APCI(m/z): 371[M+H] <sup>+</sup>
5-35		CH	H	HCl	無色アモルファス MS・APCI(m/z): 387[M+H] <sup>+</sup>
5-36		CH	H	HCl	無色アモルファス MS・APCI(m/z): 385[M+H] <sup>+</sup>
5-37		CH	H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 421[M+H] <sup>+</sup>
5-38		CH	H	2HCl	無色アモルファス MS・APCI(m/z): 387[M+H] <sup>+</sup>
5-39		CH	H	2HCl	無色アモルファス MS・APCI(m/z): 367[M+H] <sup>+</sup>



表 6

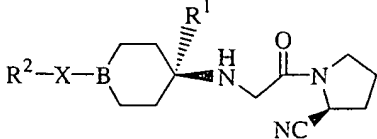
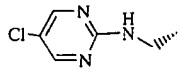
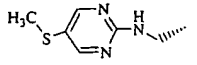
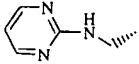
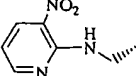
					
実施例 番号	R <sup>2</sup> -X-	B	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
6-1		CH	H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 377 [M+H] <sup>+</sup>
6-2		CH	H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 389 [M+H] <sup>+</sup>
6-3		CH	H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 343 [M+H] <sup>+</sup>
6-4		CH	H	2HCl	淡黄色粉末 MS・APCI(m/z): 387 [M+H] <sup>+</sup>

表 7

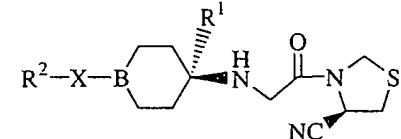
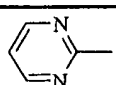
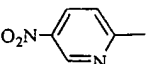
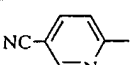
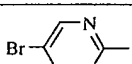
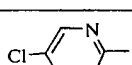
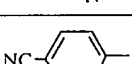
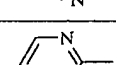
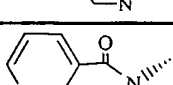
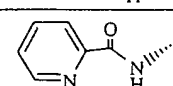
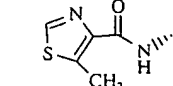
					
実施例 番号	R <sup>2</sup> -X-	B	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
7-1		N	H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 333[M+H] <sup>+</sup>
7-2		N	H	2HCl	淡黄色粉末 MS・APCI(m/z): 377[M+H] <sup>+</sup>
7-3		N	H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 357[M+H] <sup>+</sup>
7-4		N	H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 411 (M+H) <sup>+</sup>
7-5		N	H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 367 (M+H) <sup>+</sup>
7-6		N	Me	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 371 [M+H] <sup>+</sup>
7-7		N	Me	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 347 [M+H] <sup>+</sup>
7-8		CH	H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 374 [M+H] <sup>+</sup>
7-9		CH	H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 374 [M+H] <sup>+</sup>
7-10		CH	H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 394 [M+H] <sup>+</sup>

表 8

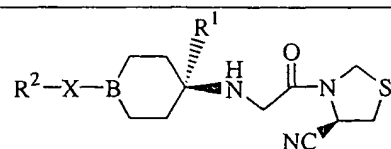
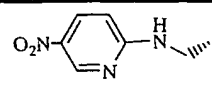
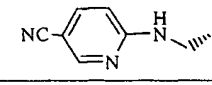
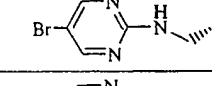
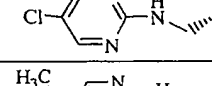
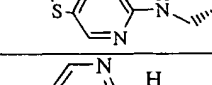
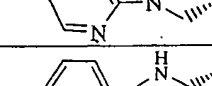
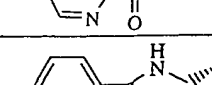
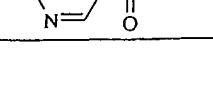
					
実施例 番号	R <sup>2</sup> -X-	B	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
8-1		CH	H	2HCl	淡黄色粉末 MS・APCI(m/z): 405 [M+H] <sup>+</sup>
8-2		CH	H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 385 [M+H] <sup>+</sup>
8-3		CH	H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 439 [M+H] <sup>+</sup>
8-4		CH	H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 395 [M+H] <sup>+</sup>
8-5		CH	H	フリー 体	無色粉末 MS・APCI(m/z): 407 [M+H] <sup>+</sup>
8-6		CH	H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 361 [M+H] <sup>+</sup>
8-7		CH	H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 388 [M+H] <sup>+</sup>
8-8		CH	H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 388 [M+H] <sup>+</sup>

表 9

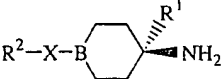

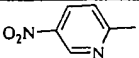
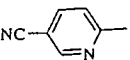
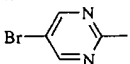
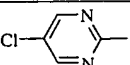


					
参考例 番号	R <sup>2</sup> -X-	B	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
7-1		N	H	フリー 体	無色結晶 融点: 76-79°C
7-2		N	H	2HCl	無色結晶 融点: 251-256°C
7-3		N	H	フリー 体	無色結晶 融点: 68-71°C
7-4		N	H	フリー 体	無色結晶 融点: 113-115°C
7-5		N	H	フリー 体	無色結晶 融点: 54-56°C
7-6		N	H	フリー 体	黄色油状 MS・APCI(m/z): 223 [M+H] <sup>+</sup>
7-7		N	H	フリー 体	無色油状 MS・APCI(m/z): 203 [M+H] <sup>+</sup>

表 9(続き)

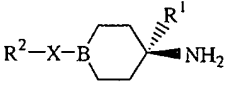

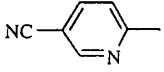
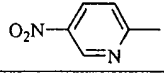


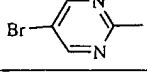

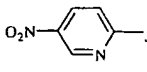
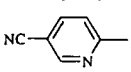


					
参考例 番号	R <sup>2</sup> -X-	B	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
8-1		N	Me	フリ ー 体	無色液体 MS・APCI(m/z): 193 [M+H] <sup>+</sup>
8-2		N	Me	フリ ー 体	無色粉末 MS・APCI(m/z): 217 [M+H] <sup>+</sup>
8-3		N	Me	フリ ー 体	黄色粉末 MS・APCI(m/z): 237 [M+H] <sup>+</sup>
8-4		N	Me	フリ ー 体	無色液体 MS・APCI(m/z): 217 [M+H] <sup>+</sup>
8-5		N	Me	フリ ー 体	黄色粉末 MS・APCI(m/z): 237 [M+H] <sup>+</sup>
8-6		N	Me	フリ ー 体	無色粉末 MS・APCI(m/z): 271, 273 [M+H] <sup>+</sup>
8-7		N	Me	フリ ー 体	無色粉末 MS・APCI(m/z): 193 [M+H] <sup>+</sup>
8-8		N	CH <sub>2</sub> OMe	フリ ー 体	黄色粉末 MS・APCI(m/z): 267[M+H] <sup>+</sup>
8-9		N	CH <sub>2</sub> OMe	フリ ー 体	無色粉末 MS・APCI(m/z): 247[M+H] <sup>+</sup>
8-10		N	CH <sub>2</sub> OMe	フリ ー 体	黄色液体 MS・APCI(m/z): 267[M+H] <sup>+</sup>
8-11		N	CH <sub>2</sub> OMe	フリ ー 体	無色液体 MS・APCI(m/z): 247[M+H] <sup>+</sup>

表 9(続き)




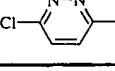
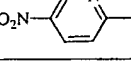


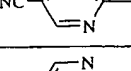


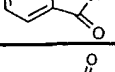
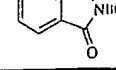
参考例 番号	R <sup>2</sup> -X-	B	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
8-12		N	CH <sub>2</sub> OMe	フリ ー 体	無色液体 MS・APCI(m/z): 223[M+H] <sup>+</sup>
8-13		N	CH <sub>2</sub> OMe	フリ ー 体	無色液体 MS・APCI(m/z): 223[M+H] <sup>+</sup>
8-14		N	CH <sub>2</sub> OMe	フリ ー 体	無色粉末 MS・APCI(m/z): 223[M+H] <sup>+</sup>
8-15		N	CH <sub>2</sub> OMe	フリ ー 体	無色粉末 MS・APCI(m/z): 257 [M+H] <sup>+</sup>
8-16		N	CH <sub>2</sub> OH	フリ ー 体	黄色粉末 MS・APCI(m/z): 235 [M+H] <sup>+</sup>
8-17		N	CH <sub>2</sub> OH	フリ ー 体	無色油状物 MS・APCI(m/z): 233 [M+H] <sup>+</sup>
8-18		N	CH <sub>2</sub> OH	フリ ー 体	黄色油状物 MS・APCI(m/z): 253 [M+H] <sup>+</sup>
8-19		N	CH <sub>2</sub> OH	フリ ー 体	無色粉末 MS・APCI(m/z): 233[M+H] <sup>+</sup>
8-20		N	CH <sub>2</sub> OH	フリ ー 体	無色粉末 MS・APCI(m/z): 209[M+H] <sup>+</sup>
8-21		N	CH <sub>2</sub> OH	フリ ー 体	無色粉末 MS・APCI(m/z): 209[M+H] <sup>+</sup>
8-22		CH	CH <sub>2</sub> OH	HCl	無色固体 融点: 265-267°C
8-23		CH	H	HCl	無色固体 融点: >300°C MS・APCI(m/z): 245 [M+H] <sup>+</sup>

表 9(続き)

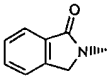
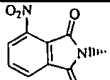
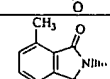
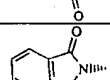
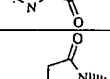
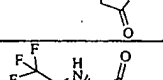
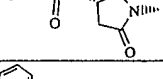
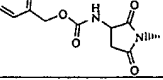
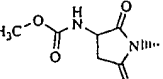
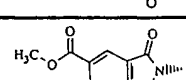
参考例 番号	R <sup>2</sup> -X-	B	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
8-24		CH	H	HCl	無色固体 MS・APCI(m/z): 231 [M+H] <sup>+</sup>
8-25		CH	H	HCl	無色固体 MS・APCI(m/z): 290 [M+H] <sup>+</sup>
8-26		CH	H	HCl	無色固体 MS・APCI(m/z): 259 [M+H] <sup>+</sup>
8-27		CH	H	2HCl	無色固体 MS・APCI(m/z): 246 [M+H] <sup>+</sup>
8-28		CH	H	HCl	無色固体 MS・APCI(m/z): 197 [M+H] <sup>+</sup>
8-29		CH	H	HCl	無色固体 MS・APCI(m/z): 308 [M+H] <sup>+</sup>
8-30		CH	H	HCl	無色固体 MS・APCI(m/z): 346 [M+H] <sup>+</sup>
8-31		CH	H	HCl	無色固体 MS・APCI(m/z): 270 [M+H] <sup>+</sup>
8-32		CH	H	HCl	無色固体 MS・APCI(m/z): 303 [M+H] <sup>+</sup>
8-33		CH	H	HCl	無色固体 MS・APCI(m/z): 342 [M+H] <sup>+</sup>

表 9( 続き)

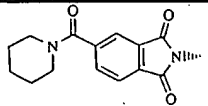
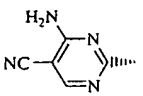


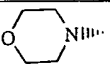
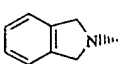
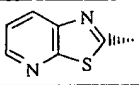
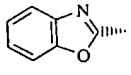
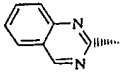
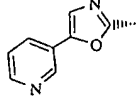

参考例 番号	R <sup>2</sup> -X-	B	R'	塩	物性値など
8-34		CH	H	HCl	無色固体 MS・APCI(m/z): 356 [M+H] <sup>+</sup>
8-35		CH	H	フリー 体	無色結晶 融点: 181-184°C MS・APCI(m/z): 218 [M+H] <sup>+</sup>
8-36		CH	H	フリー 体	微褐色油状物 MS・APCI(m/z): 206 [M+H] <sup>+</sup>
8-37		CH	H	2HCl	淡褐色結晶 融点: >300°C MS・APCI(m/z): 169[M+H]
8-38		CH	H	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 185[M+H]
8-39		CH	H	2HCl	無色結晶 融点: >300°C MS・APCI(m/z): 217[M+H]
8-41		CH	H	フリー 体	黄色粉末 MS・APCI(m/z): 234 [M+H] <sup>+</sup>
8-42		CH	H	フリー 体	無色粉末 MS・APCI(m/z): 217[M+H] <sup>+</sup>
8-43		CH	H	フリー 体	無色粉末 MS・APCI(m/z): 228[M+H] <sup>+</sup>
8-44		CH	H	フリー 体	無色油状物 MS・APCI(m/z): 244[M+H] <sup>+</sup>
8-45		CH	Me	2HCl	無色樹脂状 MS・APCI(m/z): 183 [M+H] <sup>+</sup>



表 9(続き)

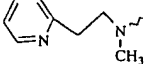
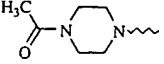
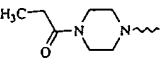
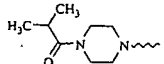
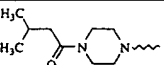
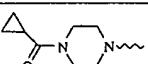
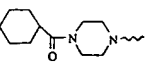
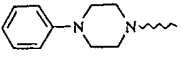
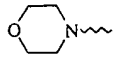
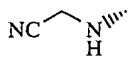
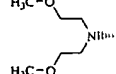
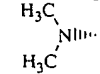
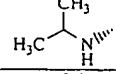
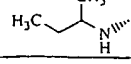
参考例 番号	R <sup>2</sup> -X-	B	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
8-46		CH	Me	3HCl	無色樹脂状 MS・APCI(m/z): 248 [M+H] <sup>+</sup>
8-47		CH	Me		
8-48		CH	Me		
8-49		CH	Me		
8-50		CH	Me		
8-51		CH	Me		
8-52		CH	Me		
8-53		CH	Me		
8-54		CH	Me	2HCl	
8-55		CH	Me	フリー 体	油状
8-56		CH	Me	フリー 体	油状
8-57		CH	Me	フリー 体	粉末 MS・APCI(m/z): 257
8-58		CH	Me	フリー 体	精製粉末 MS・APCI(m/z): 271
8-59		CH	Me	フリー 体	精製油状 MS・APCI(m/z): 285

表 10

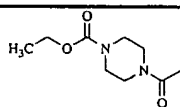
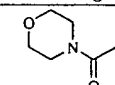
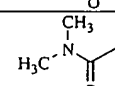
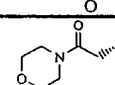
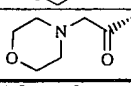
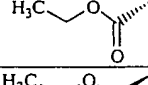
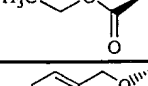
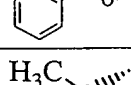
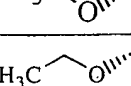
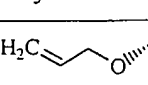
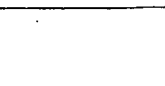
$\text{R}^2\text{-X-B} \begin{array}{c} \diagup \text{R}^1 \\ \diagdown \text{NH}_2 \end{array}$					
参考例 番号	$\text{R}^2\text{-X-}$	B	$\text{R}^1$	塩	物性値など
9-1		N	H	フ リ 一 体	無色油状物 MS・APCI (m/z) : 285
9-2		N	H	フ リ 一 体	無色油状物 MS・APCI (m/z) : 214
9-3		N	H	フ リ 一 体	無色油状物 MS・APCI (m/z) : 172
9-4		CH	H	フ リ 一 体	
9-5		CH	H	フ リ 一 体	
9-6		CH	H	HCl	
9-7		CH	H	HCl	
9-8		CH	H	フ リ 一 体	油状 MS・APCI (m/z) : 268
9-9		CH	H	フ リ 一 体	油状 MS・APCI (m/z) : 130
9-10		CH	H	フ リ 一 体	油状 MS・APCI (m/z) : 144
9-11		CH	H	フ リ 一 体	油状 MS・APCI (m/z) : 156

表 10 (続き)

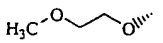
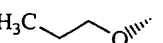
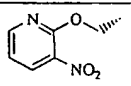
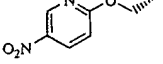
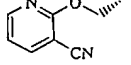
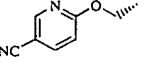
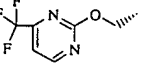
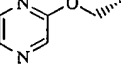
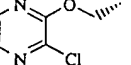
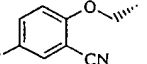
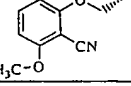
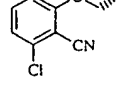
参考例 番号	R <sup>2</sup> -X-	B	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
9-12		CH	H	フリ ー 体	油状 MS・APCI (m/z) : 174
9-13		CH	H	フリ ー 体	油状 MS・APCI (m/z) : 158
9-14		CH	H	フリ ー 体	黄色結晶 融点 : 89-90°C MS・APCI (m/z) : 252
9-15		CH	H	フリ ー 体	淡黄色結晶 融点 : 133-134°C MS・APCI (m/z) : 252
9-16		CH	H	フリ ー 体	無色結晶 融点 : 64-65°C MS・APCI (m/z) : 232
9-17		CH	H	フリ ー 体	無色結晶 融点 : 124-126°C MS・APCI (m/z) : 232
9-18		CH	H	フリ ー 体	黄色結晶 融点 : 46-49°C MS・APCI (m/z) : 276
9-19		CH	H	フリ ー 体	無色結晶 融点 : 57-59°C MS・APCI (m/z) : 208
9-20		CH	H	フリ ー 体	淡黄色油状物 MS・APCI (m/z) : 242 and 244
9-21		CH	H	フリ ー 体	淡黄色結晶 融点 : 115-116°C MS・APCI (m/z) : 249
9-22		CH	H	フリ ー 体	無色結晶 融点 : 111-112°C MS・APCI (m/z) : 261
9-23		CH	H	フリ ー 体	無色結晶 融点 : 121-122°C MS・APCI (m/z) : 265 and 267

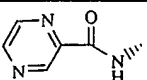
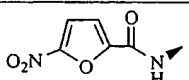
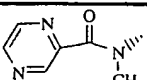
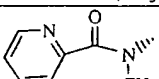
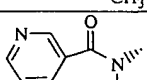
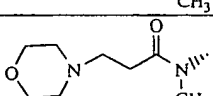
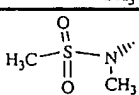
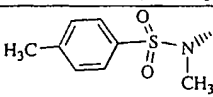
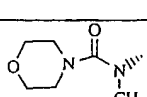
表 10 (続き)

参考例 番号	R <sup>2</sup> -X-	B	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
9-24		CH	H	フ リ 一 体	黄色油状物 MS・APCI (m/z) : 245
9-25		CH	H	フ リ 一 体	黄色油状物 MS・APCI (m/z) : 231
9-26		CH	H	フ リ 一 体	黄色油状物 MS・APCI (m/z) : 231
9-27		CH	H	フ リ 一 体	黄色油状物 MS・APCI (m/z) : 251
9-28		CH	H	フ リ 一 体	黄色結晶 融点 : 86-87°C MS・APCI (m/z) : 251
9-29		CH	H	フ リ 一 体	無色結晶 融点 : 126-127°C MS・APCI (m/z) : 286 and 288
9-30		CH	H	フ リ 一 体	無色結晶 融点 : 325-326°C (分 解)
9-31		CH	H	HCl	黄色結晶 融点 : 328-329°C (分 解)
9-32		CH	H	HCl	黄色結晶 融点 : 292-294°C
9-33		CH	H	HCl	無色結晶 融点 : 239-240°C

表 11

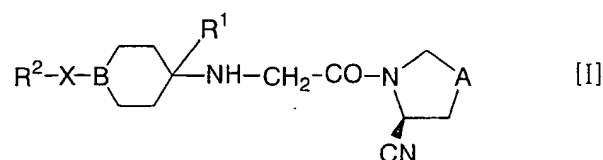
$\text{R}^2\text{-X-B} \begin{array}{c} \diagup \text{R}^1 \\ \diagdown \text{NH}_2 \end{array}$					
参考例 番号	$\text{R}^2\text{-X-}$	B	$\text{R}^1$	塩	物性値など
10-1		CH	H	フリ ー 体	黄色油状物 MS・APCI (m/z): 319 [M+H] <sup>+</sup>
10-2		CH	H	2HCl	無色結晶 融点: 250-253°C
10-3		CH	H	2HCl	無色結晶 融点: > 300°C MS・APCI (m/z): 220 [M+H] <sup>+</sup>
10-4		CH	H	2HCl	無色結晶 融点: 277-278°C
10-5		CH	Me	フリ ー 体	無色液体 MS・APCI (m/z): 235 [M+H] <sup>+</sup>
10-6		CH	Me	フリ ー 体	無色結晶 融点: 137-140°C
10-7		CH	Me	フリ ー 体	無色結晶 融点: 126-128°C
10-8		CH	Me	フリ ー 体	無色液体 MS・APCI (m/z): 234 [M+H] <sup>+</sup>
10-9		CH	Me	フリ ー 体	無色液体 MS・APCI (m/z): 234 [M+H] <sup>+</sup>
10-10		CH	Me	フリ ー 体	無色結晶 融点: 97-99°C
10-11		CH	CH <sub>2</sub> OH	2HCl	無色固体 MS・APCI (m/z): 250 [M+H] <sup>+</sup>

表 11 (続き)

参考例 番号	R <sup>2</sup> -X-	B	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
10-12		CH	CH <sub>2</sub> OH	HCl	無色固体 MS・APCI (m/z) : 251 [M+H] <sup>+</sup>
10-13		CH	CH <sub>2</sub> OH	HCl	淡黄色粉末 MS・APCI (m/z) : 284 [M+H] <sup>+</sup>
10-14		CH	H	フ リ 一 体	無色結晶 融点 : 60-62°C
10-15		CH	H	フ リ 一 体	無色結晶 融点 : 73-75°C
10-16		CH	H	フ リ 一 体	無色結晶 融点 : 82-83°C
10-17		CH	H	フ リ 一 体	無色樹脂状 MS・APCI (m/z) : 270 [M+H] <sup>+</sup>
10-18		CH	H	フ リ 一 体	無色結晶 融点 : 72-73°C
10-19		CH	H	フ リ 一 体	無色結晶 融点 : 91-94°C
10-20		CH	H	フ リ 一 体	無色結晶 融点 : 97-99°C

## 請 求 の 範 囲

## 1. 一般式 [I]



5 式中の記号は、以下の意味を有する；

A：-CH<sub>2</sub>-又は-S-

B：CH又はN、

R<sup>1</sup>：H、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基又は低級アルコキシ低級アルキル基、

10 X：単結合手、-CO-、-Alk-CO-、-COCH<sub>2</sub>-、  
 -Alk-O-、-O-CH<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>-、-S-、  
 -COO-、-CON(R<sup>3</sup>)-、-Alk-CON(R<sup>3</sup>)-、  
 -CON(R<sup>3</sup>)CH<sub>2</sub>-、-Alk-CON(R<sup>3</sup>)CH<sub>2</sub>-、  
 -COCH<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)-、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)-又は-NHCH<sub>2</sub>-、

15 上記Xの各定義において右端に記載した結合手はBとの結合手を表す、

R<sup>3</sup>：水素原子又は低級アルキル基、

Alk：低級アルキレン基、

R<sup>2</sup>：以下の(1)、(2)および(3)から選択される基；

(1) 置換されていてもよい環式基であって該環式基部分が

20 (i) 単環もしくは二環式炭化水素基又は

(ii) 単環もしくは二環式複素環基である基；

(2) 置換もしくは非置換低級アルキル基から選択される同一

または異なる1～2個の置換基で置換されたアミノ基；及

び

25 (3) 低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、低級アル

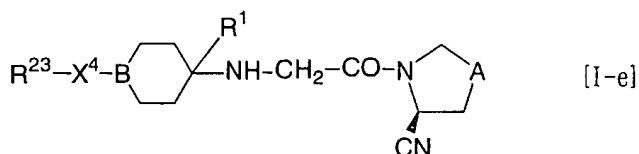
コキシ基、低級アルケニル基、低級アルコキシ置換低級ア

ルキル基、フェノキシ基、フェノキシ置換低級アルキル基  
又はフェニル低級アルケニル基、

但し、Xが単結合手るとき $R^2$ は上記(1)及び(2)から選択される  
基であり、また、Xが $-CO-$ のとき、BはNである、

5 示される脂肪族含窒素五員環化合物又はその薬理的に許容しうる塩。

2. 一般式 [I-e]



式中の記号は、以下の意味を有する；

A :  $-CH_2-$ 又は $-S-$ 、

10 B : CH又はN、

$R^1$  : H、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基又は  
低級アルコキシ低級アルキル基、

$X^4$  : 単結合手、 $-Alk-CO-$ 、 $-COCH_2-$ 、 $-Alk-O-$ 、  
 $-O-CH_2-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-S-$ 、 $-COO-$ 、  
15  $-CON(R^3)-$ 、 $-Alk-CON(R^3)-$ 、  
 $-CON(R^3)CH_2-$ 、 $-Alk-CON(R^3)CH_2-$ 、  
 $-COCH_2N(R^3)-$ 、 $-SO_2N(R^3)-$ 又は $-NHCH_2-$ 、

上記Xの各定義において右端に記載した結合手はBとの結合手を表す、

$R^3$  : 水素原子又は低級アルキル基、

20  $Alk$  : 低級アルキレン基、

$R^{23}$  : 以下の(1)および(2)から選択される基；

(1) 置換されていてもよい環式基であって該環式基部分が

(i) 単環もしくは二環式炭化水素基又は

(ii) 単環もしくは二環式複素環基である基；及び

25 (2) 置換もしくは非置換低級アルキル基から選択される同一  
又は異なる1~2個の置換基で置換されたアミノ基、



で示される脂肪族含窒素五員環化合物又はその薬理的に許容しうる塩。

3.  $R^2$ が、以下の(1)、(2)および(3)から選択される基である

請求の範囲第1項記載の化合物。

(1) 以下のA群置換基から選択される同一又は異なる1～3個の置換基を有  
5 していてもよい環式基であって該環式基部分が(i)単環もしくは二環式炭化  
水素基又は

(i i) 単環もしくは二環式複素環基である基；

(2) 「シアノ基、低級アルコキシ基、フェニル基および含窒素単環式6員芳  
香族複素環基から選択される基で置換されていてもよい低級アルキル基」から  
10 選択される

同一又は異なる1～2個の置換基で置換されたアミノ基；及び

(3) 低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級  
アルケニル基、低級アルコキシ置換低級アルキル基、フェノキシ基、フェノキ  
シ置換低級アルキル基又はフェニル低級アルケニル基。

15 A群置換基：

ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、オキソ基、低級アルキル基、  
低級アルコキシ基、低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、低級  
アルコキシカルボニルアミノ基、低級シクロアルカノイル基、ハロ低級アルキ  
ル基、ハロ低級アルキルカルボニル基、含窒素単環式5～6員脂肪族複素環基  
20 置換カルボニル基、含窒素単環式6員芳香族複素環基、単環式アリール基、単  
環式アリール基置換アリール低級アルキルカルボニルアミノ基、低級アルキル  
チオ基およびアミノスルホニル基。

4.  $R^2$ が、置換されていてもよい環式基であって該環式基部分が以下の  
(i)、(i i) 及び(i i i) から選択される基である請求の範囲第1項記載  
25 の化合物。

(i) 炭素数3～7の単環式炭化水素基、

(i i) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～2個の異項原子を  
含む単環式複素環基、および

(i i i) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～3個の異項原子

を含み、5～7員環が2個縮合してなる二環式複素環基。

5.  $R^2$ が、同一又は異なる1～3個の置換基を有していてもよい環式基であって、該環式基部分が、

フェニル基、シクロヘキシル基、シクロペンチル基、シクロブチル基、シクロ  
5 プロピル基、ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリジニル基、オキ  
ソラニル基、チオラニル基、ピロリニル基、イミダゾリニル基、ピラゾリニル  
基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾ  
リル基、フリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、オキサジアゾリル  
基、チエニル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、チアジアゾリル基、

10 ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、ピリ  
ジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピラニル基、テト  
ラヒドロピリジニル基、ジヒドロピリダジニル基、パーヒドロアゼピニル基、パー  
ヒドロチアゼピニル基、インドリニル基、イソインドリニル基、インドリル基、  
インダゾリル基、イソインドリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾチアゾリ  
15 ル基、ベンゾキサゾリル基、ベンゾジオキサゾリル基、ベンゾチエニル基、ベン  
ゾフリル基、チエノピリジニル基、チアゾロピリジニル基、ピロロピリジニル基、ジ  
ヒドロピロロピリジニル基、キノリル基、イソキノリル基、キノキサリニル基、  
キナゾリニル基、フタラジニル基、シンノリニル基、クロマニル基、イソクロ  
マニル基、ナフチリジニル基、

20 およびこれらの一部又は全部が飽和している環式基から選択される基である、  
請求の範囲第4項記載の化合物。

6.  $R^2$ が、置換基を有していてもよい環式基であって、該環式基部分が、  
フェニル基、シクロヘキシル基、シクロプロピル基、ピロリジニル基、イミダ  
ゾリジニル基、ピラゾリジニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル  
25 基、フリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チエニル基、チアゾリ  
ル基、イソチアゾリル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、  
チオモルホリニル基、ピリジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジ  
ニル基、イソインドリニル基、インドリニル基、チアゾロピリジニル基、ピロロ  
ピリジニル基、ジヒドロピロロピリジニル基、ベンゾキサゾリル基、キノリル基、

イソキノリル基、キナゾリニル基、イソインドリル基、インドリル基、  
およびこれらの一部又は全部が飽和している環式基から選択される基である、  
請求の範囲第5項記載の化合物。

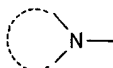
7.  $R^2$ が、置換基を有していてもよい環式基であって、該環式基部分が、  
5 ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、インドリニル基、イソイン  
ドリニル基及びチアゾロピリジル基から選択される基である、請求の範囲第6  
項記載の化合物。

8.  $R^2$ が下記A' 群置換基から選択される同一又は異なる1～3個の置換  
基を有していてもよい環式基であって該環式基が、ピペリジル基、ピペラジニ  
10 ル基、モルホリニル基、インドリニル基、イソインドリニル基及びチアゾロピ  
リジル基から選択される基である請求の範囲第3項～第7項のいずれか1項記  
載の化合物。

A' 群置換基：

- オキソ基、低級アルカノイル基、低級シクロアルカノイル基、低級アルコキシ  
15 カルボニル基および含窒素脂肪族複素環式基置換カルボニル基。

9. BがCHであり、Xが単結合手であり、 $R^2$ が式



で表される(1)置換されていてもよい単環もしくは二環式含窒素  
複素環基、又は(2)置換又は非置換低級アルキル基から選択される1～2個  
の置換基で置換されたアミノ基である、請求の範囲第2項～第8項のいずれか  
20 1項記載の化合物。

10. BがCHであり、Xが単結合手であり、Aが $-CH_2-$ であり、 $R^1$ が  
水素原子又は低級アルキル基である、請求の範囲第2項記載の化合物。

11. BがCHであり、Xが単結合手であり、Aが $-CH_2-$ であり、 $R^1$ が  
水素原子又は低級アルキル基である、請求の範囲第3項記載の化合物。

- 25 12. BがCHであり、Xが単結合手であり、Aが $-CH_2-$ であり、 $R^1$ が  
水素原子又は低級アルキル基である、請求の範囲第4項記載の化合物。

13. BがCHであり、Xが単結合手であり、Aが $-CH_2-$ であり、 $R^1$ が

水素原子又は低級アルキル基である、請求の範囲第 5 項記載の化合物。

14. B が CH であり、X が単結合手であり、A が  $-CH_2-$  であり、 $R^1$  が水素原子又は低級アルキル基である、請求の範囲第 6 項記載の化合物。

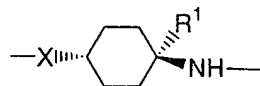
15. B が CH であり、X が単結合手であり、A が  $-CH_2-$  であり、 $R^1$  が水素原子又は低級アルキル基である、請求の範囲第 7 項記載の化合物。

16. B が CH であり、X が単結合手であり、A が  $-CH_2-$  であり、 $R^1$  が水素原子又は低級アルキル基である、請求の範囲第 8 項記載の化合物。

17. B が CH であり、X が単結合手であり、A が  $-CH_2-$  であり、 $R^1$  が水素原子又は低級アルキル基である、請求の範囲第 9 項記載の化合物。

18. B が CH であり、X が単結合手であり、A が  $-S-$  であり、 $R^1$  が水素原子又は低級アルキル基である、請求の範囲第 2 項記載の化合物。

19. B が CH であり、かつ、下記部分構造



を有する請求の範囲第 1 項～第 18 項のいずれか 1 項記載の化合物又はその薬

15 理的に許容しうる塩。

20. 以下よりなる群から選択される化合物またはその薬理的に許容しうる塩：

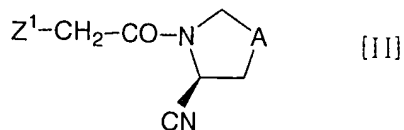
(S) - 2 - シアノ - 1 - [t - 4 - (4 - アセチル - 1 - ピペラジニル) - 1 - メチル - r - 1 - シクロヘキシルアミノ] アセチルピロリジン；

20 (S) - 2 - シアノ - 1 - [トランス - 4 - (1, 3 - ジオキソ - 2 - イソインドリニル) シクロヘキシルアミノ] アセチルピロリジン；

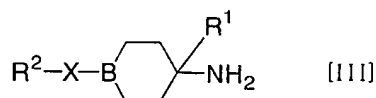
(S) - 2 - シアノ - 1 - (トランス - 4 - モルホリノシクロヘキシルアミノ) アセチルピロリジン；および

25 (S) - 2 - シアノ - 1 - [トランス - 4 - (チアゾロ [5, 4 - b] ピリジン - 2 - イル) シクロヘキシルアミノ] アセチルピロリジン。

21. 一般式 [I I]



式中、Aは $-\text{CH}_2-$ 又は $-\text{S}-$ を表し、 $\text{Z}^1$ は反応性残基を表す、  
で示される化合物と、一般式 [III]



5 式中、各記号は、以下の意味を有する；

A： $-\text{CH}_2-$ 又は $-\text{S}-$ 、

B：CH又はN、

$\text{R}^1$ ：H、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基又は低級アルコ  
キシ低級アルキル基、

10 X：単結合手、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{Alk}-\text{CO}-$ 、 $-\text{COCH}_2-$ 、  
 $-\text{Alk}-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、  
 $-\text{COO}-$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^3)-$ 、 $-\text{Alk}-\text{CON}(\text{R}^3)-$ 、  
 $-\text{CON}(\text{R}^3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{Alk}-\text{CON}(\text{R}^3)\text{CH}_2-$ 、  
 $-\text{COCH}_2\text{N}(\text{R}^3)-$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)-$ 又は $-\text{NHCH}_2-$ 、

15 上記Xの各定義において右端に記載した結合手はBとの結合手を表す、

$\text{R}^3$ ：水素原子又は低級アルキル基、

Alk：低級アルキレン基、

$\text{R}^2$ ：以下の(1)、(2)および(3)から選択される基；

(1) 置換されていてもよい環式基であって該環式基部分が

20 (i) 単環もしくは二環式炭化水素基又は

(ii) 単環もしくは二環式複素環基である基；

(2) 置換もしくは非置換低級アルキル基から選択される同一

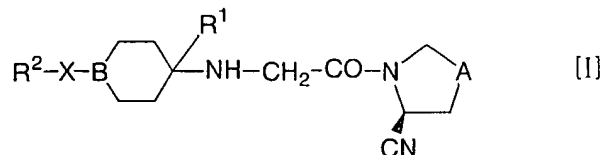
または異なる1～2個の置換基で置換されたアミノ基；及

び

(3) 低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルケニル基、低級アルコキシ置換低級アルキル基、フェノキシ基、フェノキシ置換低級アルキル基又はフェニル低級アルケニル基、

5 但し、Xが単結合手のときR<sup>2</sup>は上記(1)及び(2)から選択される基であり、また、Xが-CO-のとき、BはNである、

で示される化合物又はその塩とを反応させ、所望により生成物を薬理的に許容しうる塩とすることを特徴とする、一般式 [I]



10 式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、A及びBは前記と同一意味を有する、

で示される脂肪族含窒素五員環化合物又はその薬理的に許容しうる塩の製法。

22. 請求の範囲第1項～第20項のいずれか1項に記載の化合物を用いて、ジペプチジルペプチダーゼI V活性を阻害する方法。

23. 請求の範囲第1項～第20項のいずれか1項に記載の化合物の有効量を、患者に投与することからなる疾患の治療又は予防方法。

24. 該疾患が、ジペプチジルペプチダーゼI V活性の阻害により病態の改善が見込まれる疾患である請求の範囲第23項記載の治療又は予防方法。

25. 該疾患が、糖尿病である請求の範囲第23項記載の治療又は予防方法。

26. 該疾患が、2型糖尿病である請求の範囲第23項記載の治療又は予防方法。

27. 請求の範囲第1項～第20項のいずれか1項に記載の化合物の、ジペプチジルペプチダーゼI V阻害薬としての使用。

28. 請求の範囲第1項～第20項のいずれか1項に記載の化合物の医薬活性成分としての使用。

29. 請求の範囲第1項～第20項のいずれか1項に記載の化合物の、医薬の製造のための使用。

30. 該医薬が、ジペプチジルペプチダーゼ I V 活性の阻害により病態の改善が見込まれる疾患の治療又は予防のための医薬である請求の範囲第 28 項又は第 29 項記載の使用。
31. 該医薬が、糖尿病の治療又は予防のための医薬である請求の範囲第 28 項又は第 29 項記載の使用。
32. 該医薬が、2 型糖尿病の治療又は予防のための医薬である請求の範囲第 28 項又は第 29 項記載の使用。
33. 請求の範囲第 1 項～第 20 項のいずれか 1 項に記載の化合物を有効成分として含有する医薬組成物。
34. ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害薬である請求の範囲第 33 項記載の医薬組成物。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/08802

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> Int. Cl. <sup>7</sup> C07D207/16, 401/14, 403/12, 403/14, 471/04, 513/04, 413/12, 413/14, 401/12, 405/12, 417/12, 409/14, 417/14, A61K31/437, 31/454, 31/506, 31/4545, 31/497, 31/501, 31/4035, According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int. Cl. <sup>7</sup> C07D207/16, 401/14, 403/12, 403/14, 471/04, 513/04, 413/12, 413/14, 401/12, 405/12, 417/12, 409/14, 417/14, A61K31/437, 31/454, 31/506, 31/4545, 31/497, 31/501, 31/4035, Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6110949 A (Novartis AG), 29 August, 2000 (29.08.00), the whole document (Family: none)	1-21, 29-34
A	US 6011155 A (Novartis AG), 04 January, 2000 (04.01.00), the whole document & US 6124305 A	1-21, 29-34
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 01 November, 2001 (01.11.01)		Date of mailing of the international search report 13 November, 2001 (13.11.01)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.		Authorized officer Telephone No.



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/08802

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 22-28  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claims 22-28 relate to methods for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/08802

Continuation of A.

31/401, 31/4439, 31/4178, 31/4025, 31/5377, 31/496, 31/4709, 31/427, 31/422, 31/423,  
31/426, 31/517, A61P43/00, A61P3/10

Continuation of B.

31/401, 31/4439, 31/4178, 31/4025, 31/5377, 31/496, 31/4709, 31/427, 31/422, 31/423,  
31/426, 31/517

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPO1/08802

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. cl. C07D207/16, 401/14, 403/12, 403/14, 471/04, 513/04, 413/12, 413/14, 401/12, 405/12, 417/12, 409/14, 417/14, A61K31/437, 31/454, 31/506, 31/4545, 31/497, 31/501, 31/4035,

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. cl. C07D207/16, 401/14, 403/12, 403/14, 471/04, 513/04, 413/12, 413/14, 401/12, 405/12, 417/12, 409/14, 417/14, A61K31/437, 31/454, 31/506, 31/4545, 31/497, 31/501, 31/4035,

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使った電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	US 6110949 A (Novartis AG) 29. 8月. 2000 (29. 08. 00) 文献全体 (ファミリーなし)	1-21, 29-34
A	US 6011155 A (Novartis AG) 4. 1月. 2000 (04. 01. 00) 文献全体 & US 6124305 A	1-21, 29-34

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリ

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

01. 11. 01

国際調査報告の発送日

13.11.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

内藤 伸一

4 P

8615

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

様式PCT/ISA/210 (第2ページ) (1998年7月)

## 第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 22-28 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、

請求の範囲 22-28 の発明は、治療による人体の処置方法に関するものである。

2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

A. の続き

31/401, 31/4439, 31/4178, 31/4025, 31/5377, 31/496, 31/4709, 31/427, 31/422, 31/423, 31/426, 31/517, A61P43/00, A61P3/10

B. の続き

31/401, 31/4439, 31/4178, 31/4025, 31/5377, 31/496, 31/4709, 31/427, 31/422, 31/423, 31/426, 31/517

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☒ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**